

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-28883

(P2003-28883A)

(43)公開日 平成15年1月29日 (2003.1.29)

(51)Int.Cl. G 01 N 35/00	識別記号 B 81 B 1/00 G 01 N 33/48 33/483	F I G 01 N 35/00	テマコート(参考) Z 2 G 045 D 2 G 058
		B 81 B 1/00 G 01 N 33/48 33/483	Z F
		審査請求 有 請求項の数 6 OL (全 69 頁)	最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-107192(P2002-107192)  
(62)分割の表示 特願平10-550689の分割  
(22)出願日 平成10年5月22日(1998.5.22)  
(31)優先権主張番号 60/047,488  
(32)優先日 平成9年5月23日(1997.5.23)  
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 502126264  
ガメラバイオサイエンスコーポレイション  
アメリカ合衆国 02155 マサチューセッツ州 メドフォード ボストン アヴェニュー 200  
(72)発明者 グレゴリー ケロッグ  
アメリカ合衆国 02144 マサチューセッツ州 ソマーヴィル ベルクナップストリート ナンバー334  
(74)代理人 100083806  
弁理士 三好秀和(外1名)

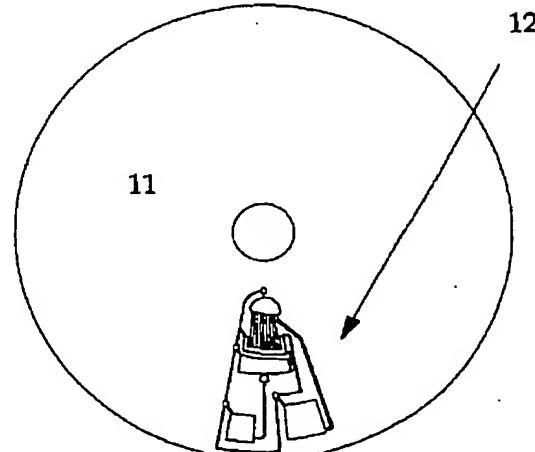
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ミクロ流体工学システムでの流動運動を駆動するために向心的加速を使用するための装置および方法

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 微量分析および微量合成分析並びに手順を行うための方法および装置を提供する。

【解決手段】 ミクロ流体工学構成要素、対抗性加熱要素、温度感知要素、混合構造、キャピラリーおよび捨てバルブを有する本発明の微量システムプラットホームおよび、生物学的、酵素的、免疫学的、および化学的アッセイを行うためのこれらの微量システムプラットホームを使用する方法を提供する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 a) 導体インクおよび抵抗インクでスクリーン印刷できる電気的に不活性な基板、  
 b) パターンでスクリーン印刷した導体インク、及び  
 c) 導体インクパターンの上にパターンでスクリーンを併せて含む印刷した抵抗インクを含み、  
 導体インクと電気的に接触している抵抗インク、および導体インクの上に印加された電気的能力は、電流に、抵抗インクを越えて流れさせ、抵抗インクが熱を発生することを特徴する抵抗加熱要素。

【請求項2】 導体インクが、デュポン5028、デュポン5025、アケソン423SS、アケソン426S SおよびアケソンSS24890から構成される群から選択される銀導体インクである、請求項1に記載の抵抗加熱構成要素。

【請求項3】 抵抗インクが、デュポン7082、デュポン7102、デュポン7271、デュポン7278およびデュポン7285から構成される群から選択される銀導体インクである、請求項1に記載の抵抗加熱構成要素。

【請求項4】 抵抗インクが、PTCインクである、請求項1に記載の抵抗加熱構成要素。

【請求項5】 さらに、d) 抵抗インクパターンおよび導体インクパターンの上にスクリーン印刷された誘電性インクを含む、請求項1に記載の抵抗加熱構成要素。

【請求項6】 機械的スピンドルに機能的に装着された第一の側を有し、そしてその対峙する第二の側を有し、そこに埋設されている第一の電気的に非導体のプレート、

電気的に非導体性のプレートに埋設された第一の末端を有する複数の電気的に導体のポスト、

導体性プレートの各々が、導体性ポストの内の1つと電気的に接触しており、そして導体性ポストのいずれも、1つの導体性プレート以上に電気的に接触しておらず、そしてそれにより、電気的に導体であるプレートは、お互いから絶縁されている、そこを通過する導体性ポストを有する電気的に導体性および非導体制のプレートの選択アレイ、

電気スピンドルが、遠心装置を含むモーターに機械的にそして機能的に装着され、そして電気的に導体のポストの各々が、遠心的に誘導された微量システムプラットホーム上の電気接点と電気的に接触しており、そして電気的に導体のプレートの各々が、電気的信号をブラシから電気的に導体のプレートに、そして電気的に導体のポストの内の1つに伝達する電気的に導体のブラシと電気的に接触しており、そしてそれにより電気的信号を回転微量システムプラットホームに伝達することを特徴とする、第一の電気的に非導体のプレートと対峙する選択アレイの末端で、そこを通過する導体ポストを有する電気的に導体のプレートを含む、遠心ローターの電気スピ

ドル。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、微量分析および微量合成分析、プロセスを行うための方法および装置に関する。特に、本発明は、分析、合成および精製に関連した遺伝的、生化学的および化学的プロセスの超小型化に関する。詳細には、本発明は、回転によってプラットホームを操作し、それによってプラットホームの回転から生じる向心力を利用して、マイクロプラットホームに埋設されたマイクロチャンネルを介して流体運動を誘導させるための微量システムおよび微量操作装置を提供する。ミクロ流体工学の構成要素、抵抗加熱要素、温度感知要素、混合構造、毛細および捨てバルブを有する本発明の微量システムプラットホームを、そして生物学的、酵素的、免疫学的および化学的分析を実行するためにこれらの微量システムプラットホームを使用する方法を提供する。本発明の微量システムプラットホームへ、それから電気的信号を伝達させる能力のあるスリップ環設計ローターをも提供する。

## 【0002】

【従来の技術】医学的、生物学的、そして化学的分析で、機械的および自動化流体取扱いシステムおよび機器は、先行技術において既知である。

【0003】 Ber taudi e reらによる、1981年7月21日に発行された米国特許第4, 279, 862号では、遠心測光分析装置が開示されている。

【0004】 E k i n sによる、1983年4月26日に発行された米国特許第4, 381, 291号では、遊離リガンドの分析測定法が開示されている。

【0005】 K l o s eらによる、1985年5月7日に発行された米国特許第4, 515, 889号では、試薬を自動化混合およびインキュベートして、分析的決定を行うことが教示されている。

【0006】 E d e l m a n nらによる、1987年6月30日に発行された米国特許第4, 676, 952号では、測光分析装置が教示されている。

【0007】 E k i n sによる、1998年5月17日に発行された米国特許第4, 745, 072号では、生物学的流体中での免疫アッセイが開示されている。

【0008】 B u r dによる、1991年10月29日に発行された米国特許第5, 061, 381号では、血液分析を行うための遠心ローターが開示されている。

【0009】 B r a y n i nらによる、1992年6月16日に発行された米国特許第5, 122, 284号では、複数の末端キューベットを含む遠心ローターが開示されている。

【0010】 K o p f - S i l lおよびZ u kによる、1993年11月3日に発行された米国特許第5, 160, 702号では、サイフォンに呼び水をするために使

用される流体の「潤湿性」に依存するキャピラリーカおよびサイフォンを用いた回転数依存「弁」が開示されている。

【0011】Ekinsらによる、1992年12月15日に発行された米国特許第5, 171, 695号では、2つの標識マーカーを用いた分析物の濃度の決定法が開示されている。

【0012】Schembriによる、1992年12月2日に発行された米国特許第5, 173, 193号では、ローター上の受取りチャンバーに測定量の流体を送出するための遠心ローターが開示されている。

【0013】Burtisらによる、1993年9月7日に発行された米国特許第5, 242, 803号では、アッセイを行うためのローター集合が開示されている。

【0014】Burdによる、1995年4月25日に発行された米国特許第5, 409, 665号では、遠心ローターに充填するキューベットが開示されている。

【0015】Ekinsによる、1995年7月11日に発行された米国特許第5, 413, 009号では、流体中の分析物を分析する方法が開示されている。

【0016】Schembriによる、1995年12月5日に発行された米国特許第5, 472, 603号では、キャピラリーカは、流体が付与回転速度で流れることを妨げ、そして高速回転での流れを可能にする、流出ダクトを有するキャピラリー通路を含む分析ローターが開示されている。

【0017】Andersonら、1968年、Anal. Biochem. 28巻: 545-562頁では、細胞分画用の多キューベットローターが教示されている。

【0018】Renoelら、1974年、Clin. Chem. 20巻: 955-960頁では、遠心分析器用の「ミニディスク」モジュールが教示されている。

【0019】Burtisら、1975年、Clin. Chem. 20巻: 932-941頁では、流体を遠心分析器に動的に導入する方法が教示されている。

【0020】Fritzscheら、1975年、Clin. Biochem. 8巻: 240-246頁では、遠心分析器を用いた血糖レベルの酵素的分析が教示されている。

【0021】Burtisら、1975年、Clin. Chem. 21巻: 1225-1233頁では、遠心分析器と共に用いるための多目的の光学システムが教示されている。

【0022】Hadjioannouら、1976年、Clin. Chem. 22巻: 802-805頁では、小型遠心分析器を用いた生物学的流体での自動化酵素的エタノール測定法が教示されている。

【0023】Leeら1978年、Clin. Chem. 24巻: 1361-1365頁では、自動化血液分画システムが教

示されている。

【0024】Choら、1982年、Clin. Chem. 28巻: 1956-1961頁では、多チャンネル電気化学的遠心分析器が教示されている。

【0025】Bertrandら、1982年、Clinica Chimica Acta 119巻: 275-284頁では、遠心分析器を用いた血清5' -ヌクレオチダーゼの自動決定法が教示されている。

【0026】Schembriら、1992年、Clin. Chem. 38巻: 1665-1670頁では、携帯可能な全血分析装置が教示されている。

【0027】Waltersら、1995年、基礎的医療の実験室技術 (Basic Medical Laboratory Technologies)、3版、Delmer Publishers、ボストンでは、様々な自動化された医療実験室の分析技術が教示されている。

【0028】最近、選択反応経路を行うための微量分析用デバイスが開発された。

【0029】Whiteによる、1991年4月9日に発行された米国特許第5, 006, 749号では、超小型分子を移動する超音波エネルギーを使用するための方法装置が開示されている。

【0030】Kroyらによる、1993年10月12日に発行された米国特許第5, 252, 294号では、ある種の化学的微量分析を行うための微小機械的構造が教示されている。

【0031】Wildingらによる、1994年4月19日に発行された米国特許第5, 304, 487号では、微量規模の分析デバイスでの流体取扱いが開示されている。

【0032】Madovalらによる、1994年11月29日に発行された米国特許第5, 368, 704号では、微小電気化学弁が開示されている。

【0033】ペンシルベニア大学による、1993年1月11日に発行された国際出願広報番号第W093/22053号では、微小作成検出構造が開示されている。

【0034】ペンシルベニア大学による、1993年1月11日に発行された国際出願広報番号第W093/22058号では、ポリヌクレオチド増幅を行うための微小作成構造が開示されている。

【0035】Columbusら、1987年、Clin. Chem. 33巻: 1531-1537頁では、生物学的流体の流体管理が教示されている。

【0036】Ekinsら、1994年、Ann. Biol. Clin. 50巻: 337-353頁では、多重分析マイクロスポット免疫アッセイが教示されている。

【0037】Wildingら、1994年、Clin. Chem. 40巻: 43-47頁では、シリコン上

に微小機械加工された直線チャンネル上での流体の操作が開示されている。

【0038】先行技術の微量分析方法および装置での1つの欠点は、チャンネルを介してマイクロチップ上で流体を移動するためのシステムおよび10-100 μm範囲にある直径を有するリザーバーを設計する上の困難さであった。マイクロ流体工学システムは、化学反応および分析物検出を制御する液流および弁調節の正確で精度のある制御を必要とする。従来のポンプおよび弁調節機構は、固有の規模の障壁のため微細規模の構造に組み込むことは困難であった。これらの規模の障壁は、大(巨視的)規模装置では無視しうるこのような構成要素の機械的構成要素以外に生じる分子相互関係が、顕微鏡規模で構築された装置に非常に際立ってきたという事実により部分的に生じる。

#### 【0039】

【発明が解決しようとする課題】微細構造での流体の動きに影響する向心力を使用するシステムは、流体に影響するポンプ機構の必要性を定めるが、単独ではマイクロ流体工学規模に減少した従来の流体工学のこれらの規模に関連した欠点を解決できない。微量システムプラットホームの構成上の構成成分の範囲内で流体を動かすことができる生物学的、生化学的および化学的分析および合成を行うための簡単で、柔軟性があり、信頼性があり、迅速でそして経済的な微量分析および微量合成反応プラットホームの必要性が残っている。このようなプラットホームは、反応成分の適切な混合、反応副産物の除去、および所望の反応産物および中間体の単離に影響する迅速に試薬および反応剤を含めたナノリットルからマイクロリットル量の流体を動かすことができるに違いない。流れの正確で精度のある制御、およびマイクロチップ基材および遠心微量プラットホーム基材の技術の両方での流体の測量の能力のある向心的に誘導したマイクロ流体工学プラットホームの当業界での必要性が残る。

#### 【0040】

【課題を解決するための手段】特に、本発明は、マイクロ流体工学構成要素、抵抗加熱要素、温度感知要素、混合構造、キャビラリーおよび捨てバルブを提供し、そして生物学的、酵素的、免疫学的および化学的アッセイを行うためのこれらの微量システムプラットホームを使用する方法を提供する。

【0041】生物学的サンプルを含む不確実な量の流体が、ローターまたはプラットホームに適用できること、そして正確な容量の生物学的サンプルを、化学的、生物学的、免疫学的または他の分析を行うための反応容器またはプラットホームのローターの他の構成要素を含む流体リザーバーに送出することは、本発明の遠心ローターおよび微量システムプラットホームの利点である。1滴の血液のような、上記の正確な量の生物学的流体サンプルを計量することが、ローターまたはプラットホームの

計量キャビラリーチャンネルの固有の特性として提供され、それによって反応リザーバーへのサンプルの向心的計量によって導入される多様性を避けることは、本発明の遠心ローターおよび微量システムプラットホームの利点である。さらに、操作者が、ローターまたは微量システムプラットホームに適用するための生物学的サンプルを含む流体の量を正確に測定しなければならないことを避けて、それにより消費者を含めた低いレベルの洗練さの末端ユーザーが、本発明のローターまたは微量システムプラットホームの医療的診断学または他の具体例に使用することを可能にすることは、本発明の遠心ローターおよび微量システムプラットホームの利点である。

10 【0042】ローターまたはプラットホーム上の流体リザーバーの中へ、そして外への流体の動きが、流体リザーバーから得た、生物学的サンプルのような第一の流体を、ローターまたはプラットホーム上の第二のリザーバーに含まれる第二の流体に交換することによって正確に測定されることは、本発明の遠心ローターおよび微量システムプラットホームの利点である。第一のリザーバーの容積のほぼ完全な交換は、ここに開示されるとおり流体交換を使用することによって達成され、それによって第二の流体への交換により、第一の流体サンプルを最大限に回収すること、または第一の流体を第二の流体に最大限に送出および交換することを提供することができることも、本発明の遠心ローターおよび微量システムプラットホームの利点である。本発明のこの実施形態は、試薬の混合が望まれない連続的な化学または生化学反応段階を提供するのに有利である。

【0043】本発明は、1996年12月5日に出願さ

30 れた、共有および同時係属中の米国出願番号第08/761,063号で開示されるとおり微量システムプラットホームを提供し、そしてここに参照して組み込まれる。

20 【0044】

【発明の実施の形態】本発明の特に好適な実施形態は、以下の特定の好適な実施形態および請求の範囲のさらに詳細な説明から明らかになる。

30 【0045】本発明は、向心的に誘導した流体微量操作を提供するための遠心ローターおよび微量システムプラットホームを提供する。

40 【0046】本発明の目的のために、語句「サンプル」は、さらに複雑な混合物の構成要素として単離または検出されるか、または前駆体種から合成されるかのいずれかであるあらゆる流体(液体)、溶液または混合物を包含すると理解される。

【0047】本発明の目的のために、語句「液体連結して」または「液体的に連結した」は、構成要素間の液流を可能にする操作的に相互連結される構成要素を定義することが意図される。好適な実施形態では、プラットホームは、回転可能なプラットホーム、さらに好ましくは

ディスクを包含し、それによりディスク上での液体の動きは、ディスクの回転による向心力によって誘導される。

【0048】本発明の目的のために、語句「向心的に誘導された液体微量操作装置」としては、分析的遠心およびローター、微量規模の遠心分離装置、および最も詳細には、国際出願番号WO 97/21090号の微量システムプラットホームおよびディスク取扱い装置が挙げられことが意図される。

【0049】本発明の目的のために、語句「微量システムプラットホーム」は、国際出願番号WO 97/21090号で開示されたとおりの向心的に誘導された微量液体工学アレイを含むことが意図される。

【0050】本発明の目的のために、語句「キャピラリー（キャピラリー）」、「微細キャピラリー」および「微細チャンネル」は、適切である場合、湿潤または非湿潤材料のいずれかと相互交換可能であり、そして構築されるものと理解される。

【0051】本発明の目的のために、語句「流体チャンバー」は、流体を含む本発明のローターまたは微量システムプラットホームでの規定容積を意味することが意図される。

【0052】本発明の目的ために、語句「注流入」は、液体をローターまたはプラットホームに加えるための手段を含む本発明のローターまたは微量システムプラットホームでの規定容積を意味することが意図される。

【0053】本発明の目的ために、語句「キャピラリー接合部」は、接合部の一方または両方の横寸法が、対応の寸法のキャピラリーより大きい2つの構成要素の接合部を意味することが意図されると理解される。湿潤または湿潤性システムでは、キャピラリーを通る液流は、このような接合部で止められるので、このような接合部は、キャピラリー弁調節が生じる所である。非湿潤または非湿潤性接合部では、チャンバーまたはリザーバーからの流出は、キャピラリー接合部が生じる所である。一般に、構成要素の寸法が、構成要素の寸法が、大きな直径（チャンバーのような）から小さな直径（キャピラリーのような）に変化する場合に、キャピラリー接合部が形成する非湿潤性システムに比較して、湿潤システムでは小さな直径（キャピラリーのような）から大きな直径（チャンバーのような）までに変化させるとときに、キャピラリー接合部が形成されることが分かる。

【0054】本発明の目的のために、語句「生物学的サンプル」または「生物学的液体サンプル」は、限定されないが、血液、血漿、血清、リンパ液、唾液、涙、髄液、尿、汗、植物および植物抽出液、精液、および腹水液を含めた、あらゆる生物学的に誘導される分析的サンプルを意味することが意図される。

【0055】本発明の目的のために、語句「空気交換チャンネル」としては、プラットホーム上の構成要素（チ

ヤンバーおよびリザーバーのような）と隣接し、そして流体の動きによってプラットホームの構成要素から空気の交換を可能にする通気口および微細チャンネルを含むプラットホームの表面でのポートが挙げられると理解される。

【0056】本発明の目的のために、語句「キャピラリー作用」は、本発明のローターまたはプラットホーム上で液体に適用される回転運動または向心力の不在下での液流を意味すると理解される。

【0057】本発明の目的のために、語句「キャピラリー微細弁」は、キャピラリー接合部を含み、それによって液流は、妨げられ、そして液体上に圧力を加える、特に本発明のローターまたはプラットホームの回転によって作られる向心力によって誘導することができるキャピラリーを意味すると理解される。

【0058】本発明の微量プラットホーム（好ましくは、そして集合的に以降、「ディスク」と称される；本発明の目的のために、語句「微量プラットホーム」、「微量システムプラットホーム」および「ディスク」  
20 は、相互交換可能であると考えられる）は、1種または複数の微量合成または微量分析システムを包含することが提供される。引き続いて、このような微量合成または微量分析システムは、ディスクの回転により構成要素の間の液流を可能にするために操作可能に相互連結される、さらに詳細に記述されるとおりの関連の構成要素の組合せを包含する。これらの構成要素は、ディスクに不可欠であるか、またはディスクと接触して、または埋設されて、置かれた装着されるモジュールとして、以下に記述のとおり作成することができる。本発明は、ディスクを、装置内で回転させて、ディスク上の液流に影響する向心力を提供する、本発明のディスクを操作するための微量操作装置をも含む。したがって、そのデバイス  
30 は、ディスクの回転を停止および開始させるために、そして有益には、ディスクの回転の方向を変えるために、制御された回転速度でディスクを回転させる手段を提供する。ここにさらに記述されるとおり、両方の電気機械的手段および制御手段は、本発明のデバイスの構成要素として提供される。国際出願WO 97/21090号でさらに詳述されるとおり、ユーザーのインターフェース  
40 手段（キーパッドおよびディスプレイのような）も、提供される。

【0059】流体（試薬、サンプルおよび他の液体構成成分）の動きは、プラットホームの回転により、向心的加速によって制御される。特定の微量システムに適切な速度で、そして圧力で流れる液体に必要とされる向心的加速の規模は、限定されないが、プラットホームの有効半径、プラットホームの回転の方向および回転の速度に関してプラットホーム上の構造の位置角を含めた因子によって決定される。

【0060】本発明のキャピラリー接合部および微細弁

は、キャピラリーアーを越える回転的に誘導される液体圧を使用することに基づく。それらを含む微細チャンネル（またはリザーバー、反応チャンバー、検出チャンバー等）の材料を完全にまたは部分的に湿らせる液体は、狭い断面の微量チャンネルから、大きな断面のものまで移動するときに、流れに対する抵抗を受ける一方で、これらの材料を湿らせない液体のものは、大きな断面の微細チャンネル（またはリザーバー、反応チャンバー、検出チャンバー等）から小さな断面を有するものへの流れに抵抗する。このキャピラリーアーは、2つの微細チャンネル（またはリザーバー、反応チャンバー、検出チャンバー等）の寸法、液体の表面張力、および微細チャンネルの材料での液体の接触角に反比例して変化する。一般に、詳細な断面形状は、重要ではないが、断面寸法における依存性は、 $500 \mu\text{m}$ 未満の微細チャンネルが顕著なキャピラリーアーを示すようになる。本発明の微量システムプラットホームの構成要素の共通部分の形状、材料および断面領域を変化させることによって、液流を誘導する液体での特定の圧力の使用を必要とする「弁」を作成する。ディスク（回転頻度の二乗で、放射状の位置で、そして放射線方向での液体の範囲で変化することが上に示された）を回転させることによって、この圧力を、本発明のディスクに使用する。本発明の微量システムプラットホームの液体取扱い構成要素の放射線方向に沿った位置および範囲と同様にキャピラリーアー弁断面寸法を変えることによって、キャピラリーアー弁は、 $100 \text{ rpm}$ から数千 $\text{rpm}$ までの回転速度を用いて、回転依存性手段での液流を開放するために形成される。この配列は、回転速度での予備決定した、単調な増加を用いて、複雑で、多段階の液体プロセスを行うことを可能にする。キャピラリーアー接合部および微細弁を使用する基礎にある理論的原則は、国際特許出願広報番号第WO 97/\_\_\_\_\_号で開示されている。

【0061】本発明は、本発明の微量システムプラットホームへ、それから、電気的信号を伝達するためのミクロ流体工学構成要素、加熱要素、温度感知要素、キャピラリーアー弁、捨てバルブおよびローター設計を含む微量システムプラットホームを提供する。本発明は、微量システムプラットホーム上の注流入でのより正確でない容量の液体サンプルの使用から正確な量の液体サンプルの容量を計量するキャピラリーアー用の流体工学の構成要素を提供する。本発明のこれらの具体例は、プラットホームに流体を加える際に操作者または末端ユーザーによる高度な正確さまたは精度を必要とせずに、生物学的液体サンプルのような、正確な量のサンプルの送出に備え、そして消費者および他の比較的洗練されていないユーザーによって使用される本発明の微量システムプラットホームの具体例において有益である。本発明は、プラットホーム上の第二のチャンバー中の第二の交換液体による、第一のチャンバー中の液体の積層流依存性変換をも提供す

る。本発明のこれらの具体例は、プラットホーム上的一方のチャンバー中の液体を、別の方からの液体にほぼ完全に交換することを提供し、それにより、2つの液体の混合が、不利益である条件下で、プラットホームでの連続化学反応および他の連続プロセスを実行するための手段を提供する。本発明は、プラットホーム上で様々な液体構成成分を混合することを通して可能にする乱流混合構成要素をも提供する。特に、本発明は、等量の2つまたはそれ以上の異なる液体、または等しくない量の2つまたはそれ以上の異なる液体を含む液体リザーバーに液体的に連結した混合チャンバーを提供する。さらに、本発明は、本発明の混合チャンバーと液体的に結合し、そしてその混合チャンバーへの様々な液体の各々の流れの相対速度を測定するように形成された液体リザーバーを提供する。これらの具体例では、粘度で異なる2つの液体の勾配、可溶性濃度、または懸濁した微粒子の濃度は、本発明の混合チャンバーを用いて提供することができる。このような勾配は、別の分析的操作のためのプラットホーム上のリザーバーに移行させることができ、そして様々な触媒、薬、毒または他の生物学上、または化学上の剤の濃度依存性効果の制御試験についての基礎を形成できる。

【0062】特定の用途に適切な様々な組成および表面コーティングを有する、ディスクのような本発明のプラットホームおよびこのようなプラットホームを含む構成要素を提供することが有益である。プラットホーム組成は、構造上の必要性、製造プロセス、および試薬適合性／化学的抵抗特性の機能である。特に、無機結晶性または不定形材料、例えばシリコン、シリカ、クオーツ、不活性金属から、またはプラスチック、例えばポリ（メチル・メタクリレート）（PMMA）、アセトニトリルーブタンジエンースチレン（ABS）、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリオレフィン、ポリプロピレンおよびメタロセンのような有機材料から作成されるプラットホームを提供する。これらは、未修飾または修飾表面と共に使用することができる。これらの材料の表面特性は、特定の用途のために修飾してもよい。表面修飾は、シラン処理、イオン挿入および不活性ガスプラズマ（例えば、電流が、通ってイオン化を作り出すガス）を用いた化学処理によって達成することができる。さらに、本発明が、これらの材料の複合材料または組合せ例えばそこに埋設されているプラスチック材料のプラットホーム製造、から製造されたプラットホームである場合、光学的に透明なガラス表面は、例えばプラットホームの検出チャンバーを含む。本発明の微量システムディスクは、成形、刻印および破碎のそれらの容易さにより、中でも、テフロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリプロピレン、メチルメタクリレートおよびポリカーボネートのような熱可塑性樹脂から製造されるのが好ましい。代替的に、ディスクは、シリカ、ガラ

11

ス、クオーツまたは不活性金属から製造することができる。液体取扱いシステムは、熱可塑性樹脂基板の上に滴下で載せた1種またはそれ以上のこれらの材料の連続塗布によって構築される。本発明のディスクは、射出成形によって製造され、光学的に透明な基板層は、従来のコンパクトディスク(CD)の方法で光学的ピットを有する。ディスクは、直径120mm、そして厚さ100pmの円形のポリカーボネートディスクである。光学的ピットは、装置制御プログラミング、ユーザーのインターフェース情報、用途に特徴的な画像および音響およびドライバーコンフィギュレーションをコード化する手段を提供する。ドライバー・コンフィギュレーションは、微量操作装置が、手動で維持されるベンチトップまたはフロアーモデルであるかに依存し、そして外部伝達およびハードウェア・コンフィギュレーションの他の特異性の詳細にも依存する。その後、この層に、外部検出器についての適切なウインドウ、特に光学的検出器を有するディスク上で透明のままである反射表面を上乗せする。可変の厚さを有するポリカーボネートの他の層を、チャネル、リザーバー、反応チャンバーおよび、弁および他の制御要素用のディスク上の規定を含めた他の構造の形態でディスクの上に載せる。これらの層は、予め作成し、付与用途に適切な幾何学的配列で切断し、そしてディスク上に組立てる。ポリカーボネート以外の材料を含む層を、ディスクに組み込むことができる。ディスク上の層の組成は、大部分、特定の用途およびディスクと共に使用されるべき試薬との化学的適合性の要求に依存する。電気的層を、電気泳動用途および電気的に制御された弁のような電気回路を必要とするディスク内に組込むことができる。集積回路、レーザーダイオード、光ダイオードおよび選択的加熱領域または柔軟性ロジック構造を形成できる抵抗ネットワークのような制御装置は、ディスク上にモジュラー設置の直接作成によって、いずれか、適切に配線した空洞に組込むことができる。乾燥して保存することができる試薬を、インクジェットプリンターヘッドに類似の手段を用いてリザーバーに噴霧し、その後ディスク上で乾燥させることによって、適切な開放チャンバーに導入することができる。その後、アクセスポットおよび通気口、ポートまたはシャフトを含むトップ層を塗布する。それから、液体試薬を、適切なリザーバーに注入し、続いてプラスチック薄層フィルムを含む保護被覆層を塗布する。

【0063】本発明のプラットホームは、プラットホームに直接作成されるか、または作成モジュールとしてプラットホームに載せることのいずれかによって、複数の構成要素を具備することが好ましい。集積構成要素に加えて、特定の装置および要素を、プラットホームの外側に載せ、プラットホームに関連して本発明の装置に適切に位置決めされるか、または回転の間、または停止中のいずれかにプラットホームと接触しておくことができ

12

る。本発明のプラットホームを適切に含む構成要素またはそこで組合せた制御装置としては、検出チャンバー、リザーバー、弁開閉機構、検出器、センサー、温度制御要素、フィルター、混合要素、および制御システムが挙げられる。

【0064】本発明は、以下の構成要素を含む微量システムプラットホームを提供する。

【0065】1. ミクロ流体工学構成要素

互いとの流体接触でミクロ流体処理構造を備える本発明のプラットフォームが提供される。好適な実施態様において、流体接触は、キャビラリー、つまり本発明のプラットフォームの表面を備えるミクロチャネルにより提供される。ミクロチャネルのサイズは、特定用途によって、および本発明のプラットフォームおよび方法の特定の実施態様ごとに必要とされる送達率の量によって決定される。ミクロチャネルサイズは、0.1mからプラットフォームの1mmの厚さに近い値までの範囲となることがある。ミクロチャネルの形状は、台形、円形または必要に応じてそれ以外の幾何学形状となる。ミクロチャネルは、好ましくは、約0.1mmから100mmの厚さのプラットフォームの中に埋め込まれ、そこではプラットフォームの厚さ寸法を横切るミクロチャネルの断面寸法は500μmを下回り、プラットフォームの前記断面寸法の1パーセントから90パーセントである。毛細力を克服するための回転に誘導される流体圧力の使用に基づいたこれらの実施態様においては、流体の流れが構成要素の表面の向きに依存していることが認識されている。流体を入れる本発明のプラットフォームのミクロチャネル、リザーバー、検出チャンバー等(つまり、構成要素)の材料を完全にまたは部分的に漏らす流体は、狭い断面の構成要素からより大きな断面の1つへ移動するときに流れに対する抵抗を経験するが、これらの材料を漏らさないこれらの流体は、大きい断面の本発明のプラットフォームの構成要素からより小さな断面の構成要素へ流れにくい。この毛細圧力は、2つの構成要素の、またはその組み合わせのサイズ、流体の表面張力、および流体の構成要素の材料上で接触角度に反比例して変化する。一般的には、断面形状の詳細は重要ではないが、断面寸法に対する依存からかなりの毛細圧力を示す500μmを下回る寸法のミクロチャネルが生じる。本発明のプラットフォームの構成要素の交差形状、材料および断面面積を変化させることにより、流体の流れを誘導するために流体にある特定の圧力を適用することを必要とする“弁”が作り上げられる。この圧力は、(回転周波数の自乗に応じて、放射位置に応じて、および半径方向での流体の広がりに応じて変化すると前記に説明された)ディスクの回転により本発明のディスクでかけられる。本発明のプラットフォームの流体処理構成要素の半径方向に沿った位置および広がりだけではなく、毛細弁の断面寸法も変化させることにより、毛細弁は、10

0 rpmから数千 rpmまでの回転速度を使用して回転に依存した方法で流体の流れを放つに形成される。この構成が、複雑で複数工程の流体加工を、回転速度の所定の単調な加速を使用して実行できるようにする。

【0066】本発明により提供されているミクロ流体工学アレイの第1の実施例が、図1から図3に示されている。ミクロシステムプラットフォームが、2工程アッセイを実行するために特に設計されている本発明により提供される。これらの図は、任意の2工程プロセスに有利に使用されているアレイを示しており、抗生作用検出アッセイはここに示されている。

【0067】このようなミクロシステムプラットフォームが図1に示されている。図には、ディスク11上の1つのアッセイアレイ12の配列が示されている。有利なことに、複数のこのようなアレイを、本発明のミクロシステムプラットフォーム、最も好ましくはディスク上に配置し、多目的のまたは多重アッセイプラットフォームを実現することができる。

【0068】抗生作用アッセイアレイの構成要素は、図2にさらに詳細に示されている。図1と図2を比較することにより、プラットフォーム11の中心が図2の上部にあり、プラットフォームの横方向の広がりが、曲線で示されている図2の底部にあることが理解されるであろう。本発明のプラットフォームディスク上での抗生作用アレイの回転は、一定の特定の方向での回転が好まれるが、どちらの方向でもよい。本発明のプラットフォームのディスク実施態様は、機械加工されたアクリル樹脂および射出成形されたポリカーボネートから作り上げられていた。総合的なディスク寸法は、約6 cmの外側半径および約0.75 cmの内側半径を含み、ディスクは回転装置のスピンドル上に取り付けられている。ディスクの厚さは約0.9 mmから約1.5 mmの範囲であった。試薬との反応のための作業流液体積は約1-150 μLであった。

【0069】抗生作用アレイの構成要素は以下の通りである。プラットフォーム表面での深さが約0.25 mmから約6 mmの範囲で、横方向での寸法が約0.2 cmから約2 cmである注入口201がプラットフォーム上に構築され、約5-100 μL to i u体積を収容するように作られている。この注入口は、正方形の断面直径が約0.02 mmから約1 mmの範囲であり、基部に近い端部が注入口201に関して丸みがつけられている一列の計量キャビラリー202と流体接続している。この計量キャビラリーアレイの長さは約10-50 μLという総体積を入れるのには十分であった。また、注入口は、断面直径が約0.02 mmから約1 mmであり、基部に近い端部が注入口201に関して丸みがつけられている流出キャビラリー203と流体接続するようにも構築されている。流出キャビラリーは、流出チャンバー205の深さが流出キャビラリー203の深さより大きい

のであれば、プラットフォーム表面での深さが約0.02 mmから約5 mmの範囲となる流出チャンバー205と流体接続している。計量キャビラリー202は、流体チャンバー204の深さが、計量キャビラリー202の深さを上回るのであれば、プラットフォーム表面での深さが約0.02 mmから約1 mmの流体チャンバー204に流体接続している。流出チャンバーおよび流体チャンバーの各々も、211などの、寸法が約0.02 mmから約1 mmであり、プラットフォーム上での流体の移動により排除される空気の排気を可能とする空気口または空気チャンネルと接続している。深さ約0.75 mmから1 mmである毛管接合点212が空気チャンネル内に存在し、空気チャンネルの中への流体の流れを妨げる。これらのミクロ流体工学構造の説明のため、“毛管接合点”は、親水性の支持材料では、ポケット、窪み、つまりそれが流体接続している流体チャンネルより（プラットフォーム内で垂直に）もっと深い、および／または（プラットフォーム内で水平に）深さが幅広いチャンバーとして定義されている。（大部分の合成樹脂、ガラスおよびシリカで作られているプラットフォーム上での水溶液などの）接触角度が90°を下回る流体の場合、チャンネル断面が毛管接合点の界面で大きくなるにつれて流れが妨げられる。流れを妨げる力は、チャンネルを構成する材料と接している流体の接触角度の余弦で乗算され、チャンネルの断面寸法に反比実施例し、流体の表面張力に正比実施例している毛細圧力により生じる。本発明に従ったミクロチャネルでのキャビラリーに関する要因は、ここに全体として参照して組み込まれている1997年8月12日に出願された共有および同時係属米国特許出願番号第08/910,726号に説明されている。

【0070】注入口201は、回転の中心から1 cmから20 cmのところにあるプラットフォームの上に配置される。計量キャビラリー202は、約0.2 cmから約20 cm、注入口201から伸びる。流出キャビラリー203の全長の範囲は、計量キャビラリー203の全長の範囲より少なくとも約20%広い。流体チャンバー204の位置は、回転の中心から約0.5 cmから約10 cmのところにあり、したがって流出チャンバー205の位置は回転の軸から約1.5 cmから約11.5 cmのところである。

【0071】流体チャンバー204は、流出キャビラリー203を通る注入口201から流出チャンバー205の中への流出を含む流体の流れを可能するために十分な、第1のf以外の回転速度fでの計量キャビラリー202からの流体の流れを妨げる毛管障壁としての機能を果たす。流体チャンバー204の毛管境界は、第2の回転速度f2（この場合f2 > f1である）で乗り越えられるように構築されている。流体チャンバー204は、深さが約0.02 mmから約1 mmであり、断面直径が

40  
30  
20  
10  
50

約0.02mmから約1mmの範囲となるキャピラリー206に流体接続している。キャピラリー206は、流体チャンバー204から約0.1cmから約20cm伸び、保持チャンバー207に接続している。保持チャンバー207には、約0.02mmから約1mmで、キャピラリー206の深さより大きい、プラットフォーム表面での深さがある。流体チャンバー204の充填は、求心加速度によって発動され、キャピラリー206を通つて保持チャンバー207に至る流体の流れによって達成される。保持チャンバー207は、約0.1mmから約1mmという断面直径となり、保持チャンバー207から約0.2cmから約10cm伸びるキャピラリー208により流体接続され、さらに読み取りチャンバー210と接続している。読み取りチャンバー210は、プラットフォーム表面で約0.02mmから約5mmという深さがある。光学検出方法のため、読み取りチャンバー210は、牛乳などの拡散反射媒体の過剰な散乱を防止するほど十分な光学品質となる。透明サンプルの場合、読み取りチャンバー210は、実施例えば反射体を備える。これは、光が入射するそれと反対側のチャンバーの側面上にある拡散反射体であるか、鏡のような表面である可能性がある。塗料、多孔性物質、またはその粗い表面または多孔性の性質のために拡散反射を引き起こすそれ以外の任意の物質などの拡散反射体の場合には、指定されている角度で入射する光は、角度に対する周知の依存性により半球体上で放射される。このようにして、検出器は、入射角度に等しくない角度で整列され、その結果、チャンバーの合成樹脂窓からの鏡面反射は検出器に入らない。代わりに、鏡状の表面は、入射角度に等しい角度で光を反射する。一定の実施態様においては、捨てバルブ213(以下に説明されるような)が、チャンネル209の中に図示されるように配置される。

【0072】図1および図2に開示されているようなプラットフォームの使用は、図3から図12に示されている。このプラットフォームの使用では、不正確な量(1-150μLの範囲の流体)の流体が、注入口201(図3)に適用される。空気押しのけチャンネルを備えるプラットフォームの実施態様においては、流体は空気チャンネル211の中に運ばれ、毛管接合点212で停止するだろう。流体は、計量キャピラリー202および流出キャピラリー203の中にも運ばれる。流体は、流体が、計量キャピラリー202と流体チャンバー204の間、および流出キャピラリー203と流出チャンバー205の間の接合点(図4および図5)にある毛管接合点に達するまで、計量キャピラリー202および流出キャピラリー203を通って0回転速度で流れる。計量キャピラリー202は、注入口201と、流体チャンバー204での毛管接合点の間で約1-150μLの流体の正確な量を定め、それは少なくとも、注入口201にユーザが入れる流体の量となるように設計されている。

【0073】ユーザによるサンプルの装填、および(ディスク上で別個に、あるいは、ディスクが遠心分離装置のスピンドルと係合した状態で実行することができる)計量キャピラリー202と流出キャピラリー203の0回転速度での充填の後、プラットフォームは、100-400rpmの範囲の第1の回転速度f1で高速回転される。正確な値は、プラットフォーム上の毛細接合点構成要素の位置に依存している。実施例えば、深さが0.6mmの注入口201、断面の寸法が0.5mm×0.5mmであり、計量キャピラリー202と回転の中心から約2.2-3.8cmに配置されている流体チャンバー204の間に毛管接合点がある計量キャピラリー202、および断面の寸法が0.5mm×0.5mmであり、流出キャピラリー203と回転の中心から約5.4cmに配置されている流出チャンバー205の間に毛管接合点がある溢電キャピラリー203の場合、この第1の回転速度f1は、水または牛乳のどちらの場合でも約175rpmに等しい。

【0074】流出キャピラリー203の端部の回転の中心からの距離が、計量キャピラリー202の端部より長いため、流体は、流出キャピラリー203を通して流出チャンバー205に流れ込み、回転速度f1では計量キャピラリー202から流体チャンバー204に流れ込まない。プラットフォームは、計量キャピラリー202の中に入れられている流体を除き(図6)、すべての過剰流体が注入口201から流出チャンバー205の中に排出されるまで高速回転される。

【0075】典型的には400-520rpmの範囲である、第1の回転速度f1より大きい第2の回転速度f2では、計量キャピラリー202に入れられている正確な量の流体が、流体チャンバー204に送達される(図7から図10)。実施例えば、深さが0.6mmである注入口201、および断面の寸法が0.5mm×0.5mmであり、計量キャピラリー202と、回転の中心から約2.2-3.8cmに配置されている流体チャンバー204の間に毛管接合点のある計量キャピラリー202の場合、この第2の回転速度は、水または牛乳のどちらの場合でも400rpmに等しい。流体チャンバー204への流体の移動は、キャピラリー206および保持チャンバー207の充填で達成される。

【0076】図2に図示されている位置209でキャピラリー208と一緒にした捨てバルブ213を含む実施態様においては、捨てバルブを解放すると、流体が読み取りチャンバー210に流れ込む。前述されたような捨てバルブは、好ましくは、流体チャンネルから取り除くことができる代用可能な材料から作られる。好適な実施態様においては、前記捨てバルブはワックス弁であり、加熱したり、赤外線照明を含む多岐に渡る加熱手段のいずれかを使用したり、最も好ましくは後述されるようにプラットフォーム上またはその中に埋め込まれている加

17

熱素子の活性化によって、流体チャンネルから取り除かれる。前記実施態様においては、流体の流れは、捨てバルブが取り除かれた状態で、回転速度  $f_2$  で達成される。

【0077】ここに説明されているような抗生作用アレイを備え、位置 209 に捨てバルブを具備していない本発明のプラットフォームの実施態様においては、キャピラリー 208 は、好ましくは、流体がキャピラリー 208 と読取りチャンバー 210 の間の接合点にある毛管接合点 209 に達するまで、保持チャンバー 207 の充填と同時に充填する。このような実施態様においては、毛管接合点は、約 0.15 mm から約 1 mm という深さとなる。典型的には  $> 520 \text{ rpm}$  という範囲にある、第 2 の回転速度  $f_2$  を上回る第 3 の回転速度  $f_3$  では、保持流体 207 に入れられている流体が、読取りチャンバー 210 に送達される（図 11 および図 12）。実施例えば、深さが 0.75 mm である毛管接合点 209、および断面の寸法が 0.25 mm × 0.25 mm であり、回転の中心から約 3.8 cm に配置されている毛管接合点のある毛管 208 の場合、この第 3 の回転速度は、水または牛乳のどちらでも 500–800 rpm に等しい。

【0078】さらに一般的には、第 3 の回転速度は  $1/\sqrt{(R_{outer}-R_{inner}) \times \{(R_{outer} - R_{inner})/2 \times \text{キャピラリーの直径}\}}$  に比実施例し、この場合、 $R_{outer}$  は、回転の中心を基準にして、外側縁端でのキャピラリー半径の寸法であり、 $R_{inner}$  は内側端縁でのキャピラリー半径である。したがって、矩形断面 0.25 mm のキャピラリー、および深さ 0.75 mm の毛管接合点の場合、0.89 から 0.35 の範囲にある積  $\{(R_{outer}-R_{inner}) \times \{(R_{outer}-R_{inner})/2 \times \text{キャピラリーの直径}\}\}$  の値は、約 500–800 rpm という第 3 の回転速度をもたらす。

【0079】このミクロ流体工学アレイを使用して実行できる 2 工程化学分析のタイプの化学作用の実施例は、抗生作用検出アッセイによって示されている。この抗生作用検出アッセイは、以下のとおりのプラットフォーム設計を使用して実行される。この化学作用は、ベータラクタム抗生物質による酵素、カルボキシペプチダーゼの選択性作用に基づいている。カルボキシペプチダーゼは、保持チャンバー 207 の中に糖、緩衝剤、またはその他の安定剤とともに乾燥した形で存在し、計量された量の牛乳またはその他の流体サンプル溶液が、前述されたように保持チャンバーに入れられる。牛乳またはその他の流体サンプルは酵素を可溶化し、牛乳/酵素混合物は、47 度で 3 分から 5 分からインキュベートされ、存在するベータラクタム抗生物質がカルボキシペプチダーゼと結合できるようにする。酵素は L-Lysine-D-Ala-D-Ala からの D-アラニン残留物の開

18

裂を触媒し、触媒作用は、サンプル中に存在するベータラクタム抗生物質によって濃度に依存して抑制される。好適な実施態様においては、この温度は、後述されるように、抵抗加熱器要素を使用して達成される。開示されているミクロ流体工学構造に注意を集中させるため、この抵抗加熱器要素の説明は、ここの本発明のプラットフォームのこの説明には特に含まれていない。上昇した温度（つまり、室温を上回る）を必要とする、ここに開示されているミクロ流体工学構造を使用している分析プロトコルが、有利なことに、ここに開示されるように抵抗加熱器、あるいは本発明のプラットフォームにより特に包含されているそれ以外の加熱素子を含むことが理解されるだろう。

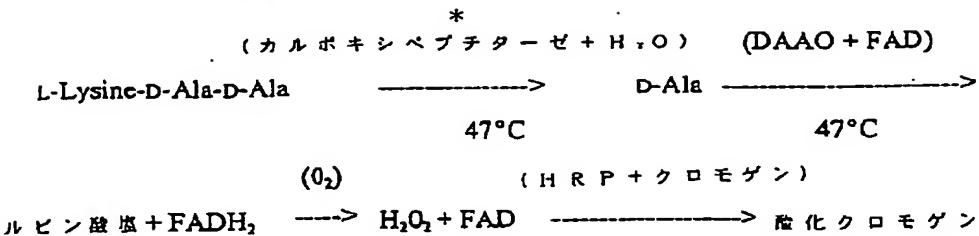
【0080】さらに、保持チャンバー 207 には、そのカルボキシル末端で D-アミノ酸を有しているペプチドを含む乾燥試薬が入れられている。このようなペプチドの実施例が L-Lysine-D-Ala-D-Ala である。好ましくは、このペプチドも、乾燥した形で保持チャンバー 207 に入れられ、前述されたように、牛乳またはそれ以外の流体がチャンバーの中に入れられることにより再構成される。正確に計量された量の流体を保持チャンバー 207 の中に入れ、標準化された量のカルボキシペプチダーゼ、ペプチド基体、および緩衝材、安定剤等が保持チャンバーに入れられるのを可能にすることは、本発明のミクロ流体工学アレイの優位点である。

【0081】アッセイの第 2 の工程では、D-アミノ酸オキシダーゼ (DAO)、フラビンアデニジヌクレオチド (FAD)、ワサビペルオキシダーゼ (HRP)、および syringalazine (4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyde azine) または ortho-dianisidine (ODA) などのクロモゲンが乾燥した形で読取りチャンバー 210 に入れられている。保持チャンバー 207 から読取りチャンバー 210 に流体サンプルを排出すると、カルボキシペプチダーゼおよびペプチドを含有している D-アミノ酸によるインキュベーションの後に流体サンプル中に存在している D-アミノ酸の量に比実施例して着色された生成物を生じさせる、これらの試薬の再構成が行われる。保持チャンバー 207 内でのカルボキシペプチダーゼによるペプチド基体のデグリレーションにより生じる D-アラニン残留物は、DAO および FAD があるところでビルビン酸塩に退化する。また、この反応は、FAD を FADH<sub>2</sub> に還元する。FADH<sub>2</sub> は、流体サンプル中で酸素と結合し水素過酸化物を生じさせ、FADH<sub>2</sub> に再酸化 (reoxidized) され、FAD に再酸化される。それから、水素過酸化物は、ワサビペルオキシダーゼがあるところで syringalazine などのクロモゲンに作用し、過去に透明だったクロモゲンは着色される。こ

19

の反応の図式は、以下のように示される。

【0082】



クロモゲン生成の広がりは読み取りチャンバーで検出され、抗生物質が存在しない場合に試験されたサンプルとの比較により、サンプル中の抗生物質の存在に関連付けられる。最も好ましくは、クロモゲン生成の減少およびサンプル中の抗生物質の量を関連付ける標準曲線が作成され、未知の試験サンプル中の抗生物質の量を求めるために使用される。

【0083】本発明のプラットフォームでのこれらの化学作用に使用される緩衝剤および試薬は、適切な緩衝剤、安定剤、防腐剤、塩、補因子、補助剤およびプラットフォーム上で実行される反応のその他の必要な成分で構成される。

【0084】2工程アッセイミクロ流体工学アレイの代替実施態様は、図13から図14に図示されており、再び本発明の抗生作用アッセイのために実施例示されている。実施例1でのように、図13では、ディスク11上の1つのアッセイアレイ13の配列が示され、有利なことに、複数のこののようなアレイを、本発明の1つのミクロシステムプラットフォーム、最も好ましくはディスク上に配列し、多目的または多重アッセイプラットフォームを実現することができる事が理解されるだろう。

【0085】本発明のプラットフォームのディスク実施態様は、機械加工されたアクリル樹脂から作られていた。総合的なディスク寸法は、約6cmの外側半径および約0.75cmの内側半径を含み、そこではディスクは回転式装置のスピンドル上に取り付けられている。ディスクの厚さは約0.9mmから約1.5mmの範囲であった。試薬との反応用の作業流体の体積は25-150μLであった。

【0086】この抗生作用アレイの構成要素は、以下の通りである。プラットフォーム表面で約0.25mmから約5mmの深さとなり、横方向寸法が約0.2cmから約2cmである注入口301がプラットフォーム上に構築され、約1-100μLという体積を収容するよう設計されている。この注入口は、約0.02mmから約1mmの範囲の矩形断面直径となり、注入口の深さに等しい0.1mmから1mmの深さとなり、基部に近い端部が注入口301に関して丸みをつけられている1つまたは複数の流入キャビラリー302と流体接続している。この計量キャビラリーの全長は、約20μL

10 という総体積を入れるには十分であった。流入キャビラリー302は、プラットフォーム表面で約0.02mmから約1mmの深さとなる流体チャンバー303に流体接続しており、そこでは深さは、流入キャビラリー302の深さを上回る。本発明のこの態様の流体チャンバーの各々も、プラットフォームでの流体の移動によって排出される空気の排気を可能にする、約0.02mmから約0.05mmの範囲の寸法となる、311などの空気口または空気チャンネルに接続している。深さが約0.75mmである毛管接合点312が、空気チャンネル内に存在し、流体の空気チャンネル内への流れを妨げる。

【0087】また、流体チャンバー303は、約0.02mmから約0.75mmの断面直径となり、流体チャンバー304に関して基部に近い端部が丸みをつけられている流出キャビラリー304と流体接続するように構築されている。流出キャビラリーは、プラットフォーム表面で約0.02mmから約1mmという深さとなり、流出キャビラリー304の深さを上回る流出チャンバー306と流体接続している。

【0088】注入口301は、回転の中心から1cmから20cmのところのプラットフォーム上に配置されている。流入キャビラリー302は、約0.5cmから約10cm、注入口301から伸びる。第1の流体チャンバー303の位置は、回転の中心から、約0.5cmから約10cmのところである。

【0089】第1の流体チャンバー303は、0回転速度で流入キャビラリー302からの流体の流れを妨げる毛管障壁としての機能を果たす。流入キャビラリー302を通じて注入口301から第1の流体チャンバー303の中への流体の移動は、第1の0以外の回転速度f1での回転によって達成される。流体の第1の流体チャンバー303の中への排出は、第1の流体チャンバー303と流体接続され、第1の流体チャンバーの半径方向で最も末端の点に配置されているチャンネル305の流体の充填により達成される。チャンネル305は、第2の流体チャンバー307と流体接続され、流路305とチャンバー307の間の毛管境界となる。この毛管境界は、第2の回転速度f2（この場合f2>f1である）で乗り越えられるように構築されている。また、第1の流体チャンバー303は、深さが約0.05mmから約1mmであり、約0.05mmから約1mmの断面直径

50

21

となり、約0.2cmから約20cmまで伸びる流出キャピラリー304にも接続される。流出キャピラリー304は、プラットフォーム表面で、流出キャピラリー304の深さと等しい深さとなる流出チャンバー306に接続され、その結果、流出キャピラリー304と流出チャンバー306の間には毛管境界はない。流出キャピラリー304は、チャンネル305よりも、エントリーポイント301から半径方向で遠くない地点にある第1の流体チャンバー303内に配置され、それによって流出キャピラリー304の位置と前記第1の流体チャンバーの半径方向で最も末端の範囲の間で、流体チャンバー内の体積を定める。

【0090】第2の流体チャンバー307は、さらに、チャンネル308を通して、プラットフォーム表面で約0.1mmから約5mmの深さとなり、回転の軸から約0.2cmから20cmに配置されている小さいポケット、つまり毛管接合点309に流体接続している。チャンネル308は、約0.02mmから約1mmの範囲の断面直径となり、約0.2cmから約10cm伸び、さらに第3の流体チャンバー310まで伸びる。第3の流体チャンバー310は、プラットフォーム表面で、キャピラリー308の深さを上回る約0.1mmから約5mの深さとなる。約0.02mmから約1mmという寸法となる空気再循環チャンネル311は、流体移動により排出される空気に経路を提供するが、深さが約0.75mmである毛管接合点312は流体が空気チャンネルの中に入るのを妨げる。装置のいくつかの実施態様においては、捨てバルブ313が、図示されるようにチャンネル309の中に配置される。一定の実施態様においては、弁314がチャンネル305の中に配置され、第1の流体チャンバー303から第2の流体チャンバー307への流体の移動を制御する。

【0091】このプラットフォームの使用は、図15から図25に示されている。(流体の1-150μLの範囲の)不正確な量の流体が、注入口301に適用される(図15)。流体は流入キャピラリー302に運ばれ、流入キャピラリー302と第1の流体チャンバー303の間の毛管接合点で停止する(図16および図17)。流体は、100-500rpmの範囲の第1の回転速度f1で、流入キャピラリーBを通って第1の流体チャンバー303の中に流れ込む。正確な値は、プラットフォーム上の構成要素の位置に依存する(図18および図19)。実施例例えば、深さが0.75mmである注入口301、断面の寸法が0.25mm×0.5mmであり、回転の中心からの長さが0.5-1cmである流入キャピラリー302の場合、この第1の回転速度f1は、水または牛乳のどちらの場合にも約250rpmに等しい。流体はさらに、毛管チャンネル305に入り、第2の流体チャンバー307との毛管接合点で停止する。回転が続くにつれて、流体は第1の流体チャンバー

22

303を充填し続け、流出キャピラリー304は充填し(図20)、第1の流体チャンバー303内での流体の高さが流出キャピラリー304の位置を下回るまで、過剰な流体が流出チャンバー306を充填する(図21)。

【0092】典型的には100-1000rpmの範囲である、第1の回転速度f1を上回る第2の回転速度f2では、チャンネル305と第2の流体チャンバー307の間の毛管接合点が乗り越えられ、第1の流体チャンバー303内に残っている流体が第2の流体チャンバー307に送達される(図22および図23)。実施例えば、断面の寸法が0.25mm×0.5mmであり、回転の中心からの長さが2.5-3.3mmであるチャンネル305の場合、この第2の回転速度は、水または牛乳のどちらの場合にも280rpmに等しい。代替実施態様においては、捨てバルブ314が、チャンネル305と第2の流体チャンバー308の接合点に配置され、その捨てバルブは、流体がチャンネル305を通って第2の流体チャンバー308の中に流れ込むことができるよう解放される。このような実施態様においては、流体の流れはf1またはf2どちらかの回転速度で達成することができる。

【0093】図14に図示されている位置309でキャピラリー308と一緒に位置する捨てバルブ313を備える実施態様において、捨てバルブを開放すると、第3の流体チャンバー310の中に流体が流れ込む。捨てバルブは、前述されたように、好ましくは、流体チャンネルから取り除くことができる代用可能な材料から作られている。好適な実施態様においては、前記捨てバルブはワックス弁であり、加熱したり、赤外線照明を含む多岐に渡る加熱手段のいずれかを使用して、最も好ましくは、後述されるようにプラットフォーム表面上にまたはその中に埋め込まれている加熱素子を活性化することにより流体チャンネルから取り除かれる。前記実施態様においては、流体の流れは、捨てバルブが取り除かれている回転速度f2で達成される。

【0094】ここに説明されているような抗生作用アレイを備え、位置310に捨てバルブを具備していない本発明のプラットフォームの実施態様においては、キャピラリー309が、流体が、キャピラリー308と第3の流体チャンバー310の間の接合点にある毛管接合点309に達するまで、好ましくは第2の流体チャンバー308の充填と同時に充填する。このような実施態様においては、毛管接合点は、(約0.25mmから約1mmの範囲の)約0.75mmのcm深さとなる。典型的には>500rpmの範囲である、第2の回転速度f2を上回る第3の回転速度f3では、第2の流体チャンバー308に入れられている流体が第3の流体チャンバー310に送達される(図22から図25)。実施例えば、断面寸法が0.25mm×0.25mmであり、回転の

中心からの距離が3.36-3.7であるキャピラリー309の場合、この第3の回転速度は、水または牛乳のどちらの場合でも400 rpmに等しい。

【0095】本発明のプラットフォームのこの実施態様は、任意の2工程分析アッセイに使用することができる。実施例として前述された抗生作用アッセイを使用する場合、第2の流体チャンバー308には、カルボキシペプチダーゼなどの試薬、および実施例えばL-lysine-D-alanine-D-alanineなどのその基体が入れられ、D-Alaを生成するために、そこでインキュベーションが実行される。残っている試薬は第3の流体チャンバー310に入れられ、発色現像を含む反応が元の場所で有利に進行し、それによってチャンバー310は読み取りチャンバーとなる。クロモゲン生成の範囲は読み取りチャンバーで検出され、抗生物質がない場合に試験されたサンプルとの比較によりサンプル中の抗生物質の存在に関連付けられる。最も好ましくは、クロモゲン生成の減少とサンプル中の抗生物質の量を関連付ける標準曲線が作成され、未知の試験サンプル中の抗生物質の量を求めるために使用される。

【0096】本発明は、流体成分のある特定の懸濁から分離するためのミクロ流体工学アレイも提供する。このような特定の懸濁液の実施例が、赤血球および白血球が血漿の中で懸濁している血液である。したがって、本発明のミクロ流体工学実施態様のこの態様は、血液血漿の全血からの分離を使用して示されている。

【0097】本発明により提供され、特に脊柱動物の血球および成分を分離するために設計されているミクロシステムプラットフォームが、図26から図35に示されている。図26では、1つのアッセイアレイ14のディスク11上での配列が図示されている。有利なことに、複数のこのようなアレイを、本発明のミクロシステムプラットフォーム、最も好ましくはディスク上に配列し、多目的または多重アッセイプラットフォームを実現することができる。

【0098】血液分離アレイの構成要素は、図27にさらに詳細に図示されている。図26と図27の比較により、プラットフォーム11の中心が図27の上部にあり、プラットフォームの横方向の広がりが、曲線で示されている図27の底部にあることが理解されるだろう。本発明のプラットフォームディスク上の血液分離アレイの回転は、一貫した特定の方向での回転が好適なが、どちらの方向であってもよい。本発明のプラットフォームのディスク実施態様は、機械加工されたアクリル樹脂から作られていた。総合的なディスク寸法は、約6cmの外側半径および約0.75cmの内側半径を含み、そこではディスクは回転式装置のスピンドルの上に取り付けられている。ディスクの厚さは約0.9mmから約1.5mmの範囲であった。作業流体体積は約1-50μLであった。

【0099】血液分離アレイの構成要素は以下の通りである。プラットフォーム表面で、約0.1mmから約5mmの深さとなり、横方向寸法が約0.1から2cmである注入口401がプラットフォーム上に構築され、約5から約50μLという体積を収容するように設計されている。この注入口は、断面直径が約0.02mmから1mmであり、深さが約0.5から1mmである流入キャピラリー402に流体接続している。この流入キャピラリーの全長は、約1から約15μLという総体積を入れるのに十分であった。流入キャピラリー402は、さらに、約0.1mmから約2mmという断面直径、約0.25mmから約1mmという深さ、および10から約20μLという総体積を入れるのに十分な長さとなる分離管403に流体接続している。この分離管も、流出チャンバー404への通路411と流体接続している。通路411は、約0.55mmから約2mmの範囲の断面直径、約0.25mmから約1mmの深さ、および約0.5mmから約5mmの長さとなる。流出チャンバー404は、約0.25-1mmの深さとなる。

【0100】小さいキャピラリー出口406も、約0.05mmから約0.25mmという断面直径、約0.025mmから約0.125mmという深さ、および約0.25mmから約5mmという長さとなる分離チャンバー403と流体接続している。このキャピラリーは、分離管403との挿入点より、回転の軸に、半径方向でより近接する方向を横切るように配列される。この小さいキャピラリー406は、半径方向でデカントチャンバー405まで伸びるキャピラリー408と流体接続し、毛管接合点407で終わる。捨てバルブ413は、毛管接合点との接合点にある小さいキャピラリー406に配置される。キャピラリー408は、約0.05mmから約1mmという範囲の断面直径、約0.05mmから約1mmという深さ、および約1mmから約100mmという長さとなる。このキャピラリーは、毛管接合点407とデカントチャンバー405の間で半径方向に外向きに的方向で配列される。通路411は、小さいキャピラリー406の挿入点よりも、回転の軸にはるかに近接するよう分離管403上に配置される。

【0101】約0.02mmから約1mmという寸法となる空気押しのけチャンネル409は、プラットフォーム上での流体移動により排出された空気の通気を可能にする。深さが約0.75mmである毛管接合部410が、空気チャンネル内に存在し、空気チャンネル内への流体の流れを妨げる。

【0102】このプラットフォームの使用は、全血から血漿を分離するための図28から図35に示されている。(流体の1-150μLという範囲の)不正確な量の血液が注入口401に適用される(図28)。血液は、毛管作用により流入キャピラリー402に入り、流入キャピラリー402と分離チャンバー403の間の毛

25

管接合点で停止する(図29および図30)。100-300 rpm(正確な値はプラットフォーム上の構成要素の位置に依存している)という範囲の第1の回転速度f<sub>1</sub>で、血液は流入キャビラリー402から分離チャンバー403n中に流れ込む(図31)。血液は通路411の位置に到達するまで分離管403を充填し続け、その結果、過剰な血液は、通路411を通して流出チャンバー404の中に流れ込む(図32および図33)。有利なことに、小さいチャンネル406は、血液が小さいチャンネル406を超えて分離管403の中に流れ込むにつれて、血液がチャンネルの中に運ばれるのを防ぐ寸法となっている。

【0103】図33に図示されているように、第1の0以外の回転速度f<sub>1</sub>での十分な時間の回転の後に、過剰な血液は流出チャンバー404に移され、分離管403は、血漿411の位置まで血液で満たされる。典型的には1000-5000 rpmという範囲の、第1の回転速度f<sub>1</sub>を上回る第2の回転速度f<sub>2</sub>での回転、血液成分は赤血球、白血球(つまり、“軟膜”)および血漿留分に分離される(図34)。小さい毛管406の有利な寸法のため、毛管接合点407で停止される、キャビラリー406を通る血漿留分の流体流れが可能になる。流体の流れが、典型的には>1000-5000 rpmという範囲の、第2の回転速度f<sub>2</sub>を上回る第3の回転速度f<sub>3</sub>での回転によって毛管障壁407を乗り越えた結果、血漿がデカントチャンバー405の中へ流れ込む(図35)。

【0104】流体分離プラットフォームの代替実施態様も本発明により提供され、再び血漿の全血からの分離により示されている。血液分離ミクロ流体工学アレイのこの実施態様は、図36から図37に示されている。前記のように、図36では、1つの分離アレイ15のディスク11上での配列が示され、有利なことに、複数のこのようなアレイを、本発明のミクロシステムプラットフォーム、最も好ましくはディスク上に配列し、多目的または多重アッセイプラットフォームを実現できることが理解されるだろう。本発明のプラットフォームのディスク実施態様は、機械加工されたアクリル樹脂から作られていた。総合的なディスク寸法は、約6 cmという外側半径および約0.75 cmという内側半径を含み、そこではディスクは回転式装置のスピンドル上に取り付けられる。ディスクの厚さは、約0.9 mmから約1.5 mmの範囲であった。作業流液体積は約5-50 μLであった。

【0105】この分離アレイの構成要素は、以下の通りである。深さがプラットフォーム表面で約0.1 mmから約1 mmとなり、横方向寸法が約0.1 cmから約2 cmである注入口501が、プラットフォーム上に構築され、約5から約50 μLという体積を収容するよう設計されている。この注入口は計量キャビラリー50

26

2の第1のアレイと計量キャビラリー503の第2のアレイと流体接続し、そこではキャビラリーの各々が約0.02 mmから約1 mmという断面直径となる。第2の計量キャビラリーアレイ503の全長は、第1の計量キャビラリーアレイ502の全長より長い。第1の計量キャビラリーアレイ502は、プラットフォーム表面で、半径方向に約0.1 mmから約5 mmの範囲となり、第1の計量キャビラリーアレイ502の深さを上回る深さとなるバラスチャンバー507と流体接続し、そこでは第1の計量キャビラリーアレイ502がアレイとバラスチャンバーの間の毛細接合点となる。第2のキャビラリーアレイ503は、毛管接合点506と流体接続している。

【0106】また、注入口は、断面直径が約0.02 mmから約1 mmとなり、基部に近い端部が注入口501に関して丸みを付けられている流出キャビラリー504と流体接続するように構築されている。流出キャビラリーは、プラットフォーム表面で約0.1 mmから約5 mmの、流出キャビラリー504の深さより大きい深さとなる流出チャンバー505と流体接続している。流出チャンバーおよび流体チャンバーの各々も、514などの、約0.1 mmから約1 mmの範囲の寸法となり、プラットフォーム上で空気の移動によって排出される空気の通気を可能にする空気口または空気チャンネルと接続している深さが、約0.75 mmである毛管接合点516が空気チャンネル内に存在し、空気チャンネルの中への流体の流れを妨げる。

【0107】注入口501は、回転の中心から0.5 cmから2.0 cmのところのプラットフォームに配置される。計量キャビラリーアレイ502は、約0.6 cmから約1.0 cm、、注入口501から伸びる。計量キャビラリーアレイ503は、約0.5 cmから約1.0 cm、注入口501から伸びる。計量キャビラリーアレイ503の全長は、計量キャビラリーアレイ502よりも約20%長く、流出キャビラリー504の全長の範囲は、第1の計量キャビラリーアレイ502または第2の計量キャビラリーアレイ503のどちらかの全長の範囲を少なくとも約20%上回る。バラスチャンバー507の位置は、回転の中心から約1 cmから約10 cmであり、毛管接合点506の位置は、回転の中心から約1.5 cmから1.5 cmであり、したがって、流出チャンバー505の位置は、回転の軸から約2.5から約2.0 cmのところである。

【0108】バラスチャンバー507は、流出キャビラリー504を通じて注入口501から流出チャンバー505への過剰血液流出を含む流体の流れを可能とするほど十分な第1の0以外の回転速度f<sub>1</sub>での第1の計量キャビラリーアレイ502からの流体の流れを妨げる毛管障壁としての機能を果たす。毛管接合点506は、流出キャビラリー504を通じて注入口501から流出チャンバー505への過剰血液流出を含む流体の流れを可能とするほど十分な第1の0以外の回転速度f<sub>1</sub>での第1の計量キャビラリーアレイ502からの流体の流れを妨げる毛管障壁としての機能を果たす。

—505への過剰血液の流出を含む流体の流れを可能にするほど十分な前記第1の0以外の回転速度  $f_1$  での第2の計量キャピラリーアレイ503からの流体の流れを妨げる毛管障壁である。これらの毛管境界は、第2の回転速度  $f_2$  (この場合  $f_2 > f_1$  である) で乗り越えられるように構築されている。

【0109】バースチャンバー508は、約0.02mmから約1mmの深さで、約0.02mmから約1mmの断面直径となり、約0.1cmから約5cm伸びているキャピラリー510に流体接続している。キャピラリー510は、毛管接合点511に接続している。代わりに、キャピラリー510は、捨てバルブ515と接続している。後述されるような捨てバルブは、好ましくは流体チャンネルから取り除くことができる代用可能な材料から作られる。好適な実施態様においては、前記捨てバルブはワックス弁であり、加熱によって、赤外線照明を含む多岐に渡る加熱手段のいずれかを使用することによって、およびプラットフォーム表面上またはその中に埋め込まれている加熱素子の活性化により流体チャンネルから取り除かれる。前記実施態様においては、流体の流れは、捨てバルブが取り除かれ、回転速度  $f_2$  で達成される。捨てバルブ515または毛管接合点511は、さらに、約0.1mmから約1mmの深さで、約0.1mmから約1mmの断面直径となるチャンネル512と流体接続している。チャンネル512は、約0.1cmから約20cm伸び、回転の軸から最も末端の点にある分離チャンバー509と流体接続する。

【0110】第2の計量キャピラリーアレイ503は、回転速度  $f_2 > f_1$  で乗り越えられる、毛管接合点506と流体接続している。毛管接合点506は、さらに、分離チャンバー509にさらに流体接続しているチャンネル508に流体接続している。チャンネル508は、約0.02mmから約1mmの深さとなり、約0.02mmから約1mmの断面直径となる。チャンネル508は、約0.2cmから約10cm伸びる。分離チャンバー509は約0.02mmから約5mmの深さで、約1mmから約20mmの範囲の断面寸法となり、回転の中心から約10mmから約100mmのところに配置されている。

【0111】分離チャンバー509は、チャンバーの最も軸近端範囲近くの点でデカントチャンネル517と流体接続している。デカントチャンネル517は、約0.02mmから約1mmの深さで、約0.2mmから約1mmの範囲の断面直径となる。デカントチャンネル517は、約4.3cmから約5cm伸び、デカントチャンネル514と流体接続している。デカントチャンネル514は、約0.2mmから約2mmの深さで、約1mmから約10mmの断面直径である。デカントチャンバー514は、回転の中心から約5.2cmに配置されている。本発明のミクロ流体工学分離アレイのこの実施態

様の使用は、図38から図47に示されている。(流体の1-150μLという範囲) 不正確な量の血液が注入口501に適用される(図38)。血液は計量キャピラリーアレイ502と503の各々に入り、計量キャピラリーアレイ502とバースチャンバー507の間、および計量キャピラリー503と毛管接合点506の間で停止する(図39および図40)。血液は、流出キャピラリー504にも入り、それを充たし、流出チャンバー505との毛管接合点で停止する。

- 10 【0112】100-500rpmという範囲(正確な値は、プラットフォームの構成要素の位置に依存する)の第1の回転速度  $f_1$  では、血液は、流出キャピラリー504を通じて注入口501から流出チャンバー505に流れ込む(図41および図42)。典型的には300-800rpmの範囲の、第1の回転速度  $f_1$  を上回る第2の回転速度  $f_2$  で、第1の計量キャピラリーアレイ502とバースチャンバー508の間の毛管接合点が乗り越えられ、第1の計量キャピラリーアレイからの血液がバースチャンバー508を充たす(図43)。同様に、第2の回転速度  $f_2$  で、毛管接合点502が乗り越えられ、第2の計量キャピラリーアレイ503からの血液が分離チャンバー509に入る(図43)。有利なことに、第2の計量キャピラリーアレイ503内の血液の量は、デカントチャンネル517の挿入の高さまで分離チャンバー509を充たすには不充分である。
- 20 【0113】典型的には1000-5000rpmの範囲にある、第2の回転速度  $f_2$  を上回る第3の回転速度  $f_3$  での回転により、分離チャンバー509内の血液成分は、赤血球、白血球(つまり“軟膜”)、および血漿30 留分に分離される(図44および図45)。血液成分の分離は、プラットフォーム上のその位置のためバースチャンバー507内では達成されず、毛管接合点511または捨てバルブ515は第3の回転速度  $f_3$  で乗り越えられない。有利なことに、分離された血漿はデカントキャピラリー517まで伸びない。
- 30 【0114】捨てバルブ517の解放、あるいは第3の回転速度  $f_3$  を上回り、典型的には1000-5000rpmの範囲にある第4の回転速度  $f_4$  での回転により、血液は、チャンネル512を通じて、バースチャンバー508から、“底部”または分離チャンバーの最も軸末端の範囲で、分離チャンバー509に流れ込む。これにより、分離チャンバーは、デカントチャンネル517の挿入点に等しい点まで充填される(図46)。血漿は、バースチャンバー508に入れられている血液の量に等しい量、デカントチャンネル517を通じてデカントチャンバー514へ流れ込む。デカントチャンネル517には、有利なことに、分別されていない血液、または全血中に見られる毛細の0.1-1%を上回って汚染されている血漿の通過を遮らせる寸法が与えられている。
- 40

【0115】本発明は、粘度、溶質濃度、または懸濁微粒子の濃度で異なる2つまたは3つ以上の流体を混合するための混合チャンバーおよび混合チャンバーのアレイも提供する。本発明の混合チャンバーおよびアレイを備えるミクロ流体工学プラットフォームの第1の実施態様は、等しい量の異なる液体を混合するための48から図50～53に示されている。図48では、1つのアッセイアレイ15のディスク11上の配列が図示されている。有利なことに、複数のこのようなアレイを、本発明のミクロシステムプラットフォーム、最も好ましくはディスク上に配列し、多目的または多重アッセイプラットフォームを実現することができる。

【0116】混合アレイの構成要素は、図49にさらに詳細に図示されている。図48と図49を比較することによって、プラットフォーム11の中心が図49の上部にあり、プラットフォームの端縁または横方向の広がりが、曲線で示されている図49の底部にあるきおとがり介されるだろう。混合アレイの本発明のプラットフォームディスク上での回転は、一貫した特定の方向の回転が好適なが、どちらの方向でもよい。本発明のプラットフォームのディスク実施態様は、機械加工されたアクリル樹脂から作られていた。総合的なディスク寸法は、約6cmの外側半径および約0.75cmの内側半径を含み、そこではディスクは回転式装置のスピンドルの上に取り付けられている。ディスクの厚さは約0.9mmから約1.5mmの範囲であった。作業流体量は約50μlであった。

【0117】混合アレイの構成要素は、以下の通りである。プラットフォーム表面で約0.1mmから約1mmという範囲の深さとなり、約1cmから約5cmという横方向の寸法となる注入口601がプラットフォーム上に構築され、約5～50μLという体積を収容するように設計されている。各注入口は、約0.1mmから約0.5mmという矩形断面直径となり、基部に近い端部が注入口601に関して丸みがつけられている計量キャビラリー602の組にされたアレイの1つと流体接続している。各計量キャビラリーアレイの全長は、約25μlという総体積を入れるのに十分であった。計量キャビラリー602は、プラットフォーム表面で、計量キャビラリー602の深さを上回る約0.25mmから約1mmとなる曲線状の毛管障壁603に流体接続している。毛管障壁および混合アレイのその他の流体構成要素も、約0.25mmから約1mmの範囲の寸法となり、審プラットフォーム上での流体移動により排出された空気の通気を可能にする空気チャンネル608と接続している。さらに、深さが約0.75mmである毛管接合点609が空気チャンネル内に存在し、流体の空気チャンネルへの逆流を妨げる。

【0118】毛管障壁603は、狭いキャビラリーチャンネル604によって、さらに混合流体受入れチャンバ

ー606に接続しているチャンネル610に流体接続している混合チャンバー605に流体接続される。代わりに、キャビラリー604は捨てバルブ612を備える。本発明のこの実施態様で使用されている犠牲便是後述される通りである。キャビラリー-チャンネル604は、深さが約0.1mmから約1mmの範囲であり、約0.1mmから約1mmの断面直径となる。キャビラリーチャンネル610は、約0.2cmから約30cm伸びる。有利な実施態様においては、混合チャンバー605は、10キャビラリーチャンネル604の挿入点およびキャビラリーチャンネル610の挿入点が、混合チャンバーの向かい合う端部で相殺されるように構築されている。その結果、キャビラリーチャンネル604を通って流れている流体は、流体の流れがキャビラリーチャンネル610を通って進む前に、混合チャンバー605の反対側の壁に強制的に遭遇させられる。この結果、目に見えるほど混合されていない第1の計量チャンネルと第2の計量チャンネルからの流体の結合した流れによって引き起こされている混合された層流流体ストリームで乱れが、キャビラリーチャンネル604内で生じる。混合チャンバー605の構造により生じる乱れは、層流を混乱させるのに十分であり、キャビラリーチャンネル610を通る混合流体受入れチャンバー606の中へ流体が連続して流れ込む前にチャンバー内で流体の混合を引き起こす。代わりに、キャビラリー604と610の位置は、混合チャンバー605内の任意の便利な位置とすることができます、そこでは流体の流れのコリオリの力が層流を混乱させるのに十分であり、効率的な混合につながる乱れを提供する。

20 【0119】混合流体受入れチャンバー606は、約0.1mmから約5mmの深さで、約1mmから約20mmの断面直径となり、回転の中心から約1cmから約30cmに配置されている。

【0120】(1-150μLという範囲にある)等しい量の流体を混合するための本発明のこの実施態様の使用は、図50から図53に示されている。混合される等しい量の各流体が、注入口601に適用される(図50)。流体は計量キャビラリーアレイ602の各々に入り、毛管障壁603で停止する。

40 【0121】50～500rpmという範囲(正確な値は、プラットフォーム上の構成要素の位置に依存する)の第1の回転速度f1では、各キャビラリーアレイからの流体が毛管障壁603に流れ込み、それを充たす(図51)。捨てバルブ612を備えている実施態様においては、弁が、チャンネル604の中への流体流れを妨げる。それ以外の場合、流体の流れは回転速度f1でチャンネル604の中に進む。捨てバルブ612が解放されると、流体の流れは、チャンネル604を通って毛管接合点603から混合チャンバー605の中に進む(図52)。混合チャンバー605内の流体の流れは、おもに

31

層流である毛管障壁603またはキャピラリー604を通る流体の流れと対照的に荒れており、その結果、混合はもに混合チャンバー605内で発生する。流体の流れは、チャンネル610を通って進み、混合流体溶液は混合流体受入れチャンバー606の中に排出される(図53)。

【0122】本発明は、等しくない量の流体を混合するための混合アレイも提供する。本発明により実現され、特に等しくない量の異なる液体サンプルの混合を実行するために設計されているミクロシステムプラットフォームのこのような追加実施態様の一実施例は、図61から図67に示されている。図61では、1つのアッセイアレイ17のディスク11上での配列が図示されている。有利なことに、複数のこのようなアレイを、本発明のミクロシステムプラットフォーム、最も好ましくはディスク上で配列し、多目的または多重アッセイプラットフォームを実現することができる。

【0123】混合アレイの構成要素は、図62にさらに詳細に図示されている。図61と図62を比較することにより、プラットフォーム11の中心が図62の上部にあり、プラットフォームの端縁または横方向の広がりが、曲線により示されている図62の底部にあることが理解されるだろう。本発明のプラットフォームディスク上での混合アレイの回転は、一貫した特定の方向での回転が好適ながどちらの方向でもよい。本発明のプラットフォームのディスク実施態様は、機械加工されたアクリル樹脂から作られている。総合的なディスク寸法は、約6cmという外側半径および約0.75cmという内側半径を含み、そこではディスクは回転式装置のスピンドルの上に取り付けられている。ディスクの厚さは約0.9mmから約1.5mmの範囲であった。作業流液体積は約2-200μLであった。

【0124】この混合アレイの構成要素は以下の通りである。各々に混合される1組の流体の1つが入っている流体リザーバー701と702は、プラットフォーム表面で約0.1mmから約5mmという範囲の深さとなり、約0.2cmから約10cmという横方向寸法となるプラットフォーム上に構築されている。この実施態様においては、流体リザーバー701は、約1から約500μLという体積を収容するように設計され、流体リザーバー702は約1から約500μLという範囲の体積を収容するように設計されており、そこでは流体リザーバー702の体積が、流体リザーバー701の体積より少ない。特に、およびさらに、流体リザーバー内の流体の粘度は変わる可能性があるため、混合は中間粘度の混合流体を作り出す。また、この実施態様においては、懸濁微粒子の溶質の濃度は流体間で異なる可能性がある。各流体リザーバーは、キャピラリーチャンネル703または704から毛管結合705まで流体接続する。各キャピラリーチャンネルは約0.02mmから焼く1mm

32

の深さで、約0.1mmから約1mmの範囲の断面直径となり、約2cmから約100cmのビル。毛管接合点705は、プラットフォーム表面で、キャピラリー703から704の深さを上回る、約0.02mmから約1mmの範囲となる深さになる。代わりに、キャピラリー703または704は、捨てバルブ712を備える。本発明のこの実施態様で使用されている捨てバルブは、後述される通りである。前記捨てバルブの使用は、毛管接合点705に加えて、またはそれの変わりに使用することができる。

【0125】混合アレイの流体構成要素は、約0.1mmから約1mmの範囲の寸法となり、プラットフォーム上の流体の移動により排出された空気の通気を可能にする空気チャンネル710とも流体接続している。さらに、深さが0.75mmである毛管接合点711が空気チャンネル内に存在し、流体の空気チャンネルへの逆流を妨げる。

【0126】毛管接合部705は、狭いキャピラリーチャンネル706により、さらに混合流体受入れチャンバー709に接続しているチャンネル708に流体接続している混合チャンバー707に流体接続している。代わりに、キャピラリー706は、後述されるように捨てバルブ712を備える。キャピラリーチャンネル706は約0.1mmから約1mmの範囲となり、約0.1mmから約1mmの断面直径となり、約0.2mmから約30cm伸びる。混合チャンバー707は、約0.1mmから約1mmの深さで、約0.1mmから約1mmの範囲の断面直径となり、回転の中心から約0.2cmから約30cmに配置される。キャピラリーチャンネル708は約0.1mmから約1mmの範囲となり、約1mmから約20mmの範囲の断面直径となり、約0.2cmから約30cm伸びる。キャピラリーチャンネル706およびキャピラリーチャンネル708は、有利なことに、前述されたように、混合チャンバーとのその接続で相殺されるか、あるいは混合を生じさせるためのコリオリの力に依存しているそれらの実施態様のための混合チャンバー内の任意の便利な位置に配置される。

【0127】キャピラリー708は、混合流体受入れチャンバー709と流体接続している。混合流体受入れチャンバー709は約0.1mmから約1mmで、約1mmから約20mmの断面直径となり、回転の中心から約1cmから約30cmに配置されている。

【0128】本発明のミクロ流体工学構成要素のこの実施態様の使用は、図63から図67に示されている。混合される流体の各々の(流体の1-150μLという範囲の)量が、流体リザーバー701と702に適用される(図63)。流体はキャピラリー703と704の各々に入り、毛管接合点705で停止する。代わりに、本発明のプラットフォームは、すでに流体リザーバー701と702の中に混合される流体が入れられて、実現さ

33

れる。これらの実施態様では、捨てバルブ712がキャピラリー703と704の中に設けられ、使用前の流体の蒸発、濡れ、またはリザーバーからの漏れを妨げることが好適な。

【0129】100-1000 rpmという範囲（正確な値は、プラットフォーム上の構成要素の位置に依存する）の第1の回転速度 $f_1$ で、各キャビラリーからの流体が毛管接合点605を過ぎて、混合チャンバー707を通って流れる（図64および図65）。捨てバルブ712を備えている実施態様においては、弁は、チャンネル703と704の中への流体の流れを妨げる。捨てバルブ712が解放されると、流体の流れは、チャンネル706を通って毛管接合点705から混合チャンバー707の中へ進む（図65）。混合チャンバー707内の流体の流れは、おもに層流である、毛管障壁705またはチャンネル706を通る流体の流れとは対照的に荒れており、その結果、おもに混合チャンバー707内で混合が発生する。流体の流れは、チャンネル708を通って進み、混合流体溶液は、混合流体受入れチャンバー709の中に排出される（図66および図67）。

【0130】本発明の混合チャンバーの別の実施態様においては、粘度、溶質濃度または懸濁微粒子の濃度で異なる2つまたは3つ以上の液体の勾配を形成することができるプラットフォームが具備されている。本発明により実現され、特に異なる量の液体サンプルの混合を実行し、2つの流体が異なる種の濃度の勾配を形成するために設計されているミクロシステムプラットフォームのこのような追加実施態様は、図68から図74に示されている。図68では、1つのアッセイアレイ18のディスク11上での配列が図示されている。有利なことに、複数のこののようなアレイを、本発明のミクロシステムプラットフォーム、最も好ましくはディスク上に配列し、多目的または多重アッセイプラットフォームを実現することができる。

【0131】混合アレイの構成要素は、図69に詳細に図示されている。図68と図69を比較することにより、プラットフォーム11の中心が図69の上部にあり、プラットフォームの端縁または横方向の広がりが、曲線により示されている図69の底部にあることが理解されるだろう。混合アレイの本発明のプラットフォームディスク上での回転は、一貫した特定の方向での回転が好適ながどちらの方向でもよい。本発明のプラットフォームのディスク実施態様は、機械加工されたアクリル樹脂から作られている。総合的なディスク寸法は、約6cmという外側半径および約0.75cmという内側半径を含み、そこではディスクは回転式装置のスピンドル上に取り付けられている。ディスクの厚さは約0.9mmから約1.5mmの範囲であった。作業流液体積は約40μLであった。

【0132】混合アレイの構成要素は以下の通りであ

34

る。各々に混合される1組の液体の一方が入れられている流体リザーバー801と802が、プラットフォーム方面で約0.1mmから約5mmの深さとなり、約1cmから約10cmの範囲の横方向の寸法となるプラットフォーム上に構築される。流体リザーバー801は、約1から約500μLの体積を収容するように設計され、流体リザーバー802は、約1から約500μLという体積を収容するように設計されており、そこでは流体リザーバー802の形状が流体リザーバー801の形状と異なる。特に、および加えて、流体リザーバー801と802は、（リザーバーない各店での流体の断面面積に関連している）圧力“ヘッド”的ために、2つのリザーバー内での流体出力の速度が、ある特定の回転速度でのリザーバーで異なるように、リザーバーの1つからの混合物中の流体の割合が回転の始まりで最大となり、リザーバーからの流体が回転の最後に間善意混合されると最小となり、このようにして勾配を形成するように形作られている。本発明のこの態様に従って生じる勾配は、塩化ナトリウムおよび塩化セシウムまたは硫酸塩勾配を含む塩勾配、スクロース、FicollやHypaqueのような合成重合体勾配などの低分子重量種の勾配、あるいは薬物、毒素、酵素基体、またはその他の重要な小分子の勾配からなり立つことがある。

【0133】各流体リザーバーは、毛管接合点805まで、キャビラリー-チャンネル803または804と流体接続している。各キャビラリー-チャンネルは、深さが約0.1mmから約1mmの範囲で、約0.1mmから約1mmの断面直径となり、約2cmから約100cm伸びる。毛管接合点805は、プラットフォーム表面で、キャビラリー803から804の深さを上回る約0.1mmから約1mmの深さとなる。代わりに、キャビラリー803または804は、後述されるように、捨てバルブ812を備える。前記捨てバルブの使用は、毛管接合点805に加えて、またはその代わりに使用することができる。

【0134】混合アレイの流体構成要素は、約0.1mmから約1mmの寸法となり、プラットフォーム上の流体の移動により排出された空気の通気を可能とする空気チャンネル810とも接続している。さらに、深さが0.75mmである毛管接合点811が空気チャンネル内に存在し、空気チャンネルへの流体の逆流を妨げる。

【0135】毛管接合部805は、さらに混合流体受入れチャンバー809と接続しているチャンネル808と流体接続している混合チャンバー807に、狭いキャビラリー-チャンネル806により流体接続している。代わりに、キャビラリー806は捨てバルブ812を備える。キャビラリー-チャンネル806は、約0.1mmから約1mmであり、約0.1mmから約1mmの断面直径となり、約0.2cmから約30cm伸びる。混合チャンバー807は、約0.1mmから約1mmであり、

約0.1mmから約1mmの断面直径となり、回転の中心から約0.2cmから約30cmに配置されている。キャピラリーチャンネル808は、約0.1mmから約1mmであり、約1mmから約20mmの断面直径となり、約0.2cmから約30cm伸びる。キャピラリーチャンネル806およびキャピラリーチャンネル808は、有利なことに、前述されたように、混合チャンバーとの接続で相殺されるか、あるいは混合を生じさせるためのコリオリ力に頼っているそれらの実施態様のための混合チャンバー内の任意の便利な位置に配置される。

【0136】キャピラリーチャンネル808は、混合流体受入れチャンバー809に流体接続している。混合流体受入れチャンバー809は、深さが(約0.1mmから約1mmの範囲)約0.75mmで、(約1mmから約20mmの範囲)約5mmという断面直径となり、回転の中心から約1cmから約30cmに配置されている。

【0137】ここに説明されているように勾配を生じさせるためのこのミクロ流体工学プラットフォームの使用は、図70から図74に示されている。混合される流体の各々の(流体の1-150 $\mu$ Lという範囲)量が、流体リザーバー801と802に適用される(図70)。流体は、キャピラリーチャンネル803と804の各々に入り、毛管接合点805で停止する。代わりに、本発明のプラットフォームは、すでに流体リザーバー801と802の中に混合される液体が入れられて、実現される。これらの実施態様においては、捨てバルブ812がキャピラリーチャンネル803と804の中に設けられ、使用的前に、蒸発、濡れまたはリザーバーからの流体の漏れを妨げることが好適な。

【0138】100-1000rpmという範囲(正確な値は、プラットフォーム上の構成要素の位置に依存する)の第1の回転速度f1で、各キャピラリーチャンネル803と804の中への流体の流れを妨げる。捨てバルブ812が解放されると、流体の流れは、チャンネル806を通る毛管接合点805から混合チャンバー807を通って流れる(図70および図72)。捨てバルブ812を備えている実施態様においては、弁が、チャンネル803と804の中への流体の流れを妨げる。捨てバルブ812が解放されると、流体の流れは、チャンネル806を通る毛管接合点805から混合チャンバー807の中に進む(図73)。混合チャンバー807内の流体の流れは、おもに層流である、毛管障壁805またはチャンネル806を通る流体の流れとは対照的に荒れており、その結果混合はおもに混合チャンバー807内で発生する。流体の流れは、チャンネル808を通って進み、混合流体溶液は、混合流体受入れチャンバー809の中に排出される(図73および図74)。

【0139】ここに説明されている実施態様に加えて、本発明は、直列で互いに流体接続されている複数の混合チャンバーを備えているミクロ流体工学アレイも実現する。このような配列は図89に示されている。特に、図

89に図示されているような混合カスケードは、量の少ない高い粘度の液体を量が多い低い粘度の液体と混合するなどの、劇的に異なる量または粘度の液体を混合するために有効である。これらの実施態様においては、混合アレイは、各混合チャンバーが、混合チャンバーより回転の中心により近接している位置から放射状に伸びている入口キャピラリー、および混合チャンバーより回転の中心により遠方の位置に放射状に伸びている出口キャピラリーを有している、プラットフォーム表面を横切って放射状に配列されている複数の混合チャンバーを備える。このアレイの有利な実施態様においては、キャピラリーは、混合チャンバー内のそれらの位置が互いに相殺されるように混合チャンバーと接続しており、そこでは、入口キャピラリーからの流体の流れが、出口キャピラリーによって占められている位置以外の位置にある混合チャンバーの壁に衝突し、それによって流体を混合する混合チャンバー内の乱れた流れが生じる。代わりに、キャピラリーは任意の便利な位置で混合チャンバー内に配置することができ、コリオリの力が、混合を助長するために頼られなければならない。どちらの型のアレイにおいても、第1の混合チャンバーの入口キャピラリーは、流体リザーバーと(直接または毛管接合点を介して)流体接続しており、アレイ内の他方の混合チャンバーの入口キャピラリーは、回転の中心にすぐ近接する混合チャンバーの出口チャンネルである。同様に、各混合チャンバーの出口キャピラリーは、回転の中心にすぐによい遠方の混合チャンバーの入口キャピラリーであり、そこでは、回転の中心から最も遠方に配置されている混合チャンバーの出口キャピラリーが混合流体受入れチャンバーに流体接続されている。したがって、流体は、回転の中心からいっそう遠方に配列されている複数の混合チャンバー内で繰り返し混合され、混合流体の体積を終了するほど十分な体積のリザーバーまたはチャンバーで終わる。これらのアレイのキャピラリー、流体リザーバー、混合チャンバー、および混合流体受入れチャンバーの寸法は、前述される通りである。

【0140】図89も、本発明の混合アレイの別の実施態様を示している。前述された勾配形成実施態様といっしょに使用されているこの実施態様においては、勾配チャンバーと呼ばれている特殊化混合流体受入れチャンバーが設けられている。この受入れチャンバーの1つの実施態様が図89に示されている。このチャンバーは、勾配流体ストリームがチャンバーの個々のコンパートメントの中に等分できるようにし、そこでは、勾配の濃度は、勾配チャンバー入口キャピラリーからの距離が増すに従い減少する。勾配が、分析物、薬物、毒素、または試験されるその他の種の減少する濃度を構成する場合、チャンバーを各コンパートメントに検出手段を具備するように修正することができ、その結果、勾配の変化する成分の濃度影響を求めることができる。

【0141】本発明のミクロ流体工学プラットフォームの別の実施態様においては、特殊結合（アッセイを実行するために特に設計されているミクロシステムプラットフォームが実現される。これらの実施態様は、図75から図88に示されている免疫学的検定を使用して実施例示されている。図75では、1つのアッセイアレイ19のディスク11上での配列が図示されている。有利なことに、複数のこのようなアレイを、本発明のミクロシステムプラットフォーム、最も好ましくはディスク上に配列し、多目的または多重アッセイプラットフォームを実現することができる。

【0142】混合アレイの構成要素は、図76にさらに詳細に図示されている。図75と図76を比較することによって、プラットフォーム11の中心が図76の上部にあり、プラットフォームの縁端または横方向の広がりが、曲線で示されている図76の底部にあることが理解されるだろう。混合アレイの本発明のプラットフォームディスク上での回転は、一貫した特定の方向での回転が好適だが、どちらの方向でもよい。本発明のプラットフォームの得リスク実施態様は、機械加工されたアクリル樹脂から作られていた。総合的なディスク寸法は、約6cmという外側半径および約0.75cmという内側半径を含み、そこではディスクは回転式装置のスピンドルの上に取り付けられている。ディスクの厚さは約0.9mmから約1.5mmの範囲であった。作業流体体積は約10-100μLであった。

【0143】本発明のプラットフォームのこの実施態様においては、特殊結合試薬を含むインキュベーションチャンバーが具備されている。本発明の目的のため、“特殊結合試薬”という用語は、約10-4と10-15Mの間の結合親和力定数を特殊分子結合相互作用に提供する、その組の間に特殊結合親和力を有している生体分子を包含することが意図される。特殊結合試薬のこのような組の実施例は、anti sera、多クローニ性抗体、および最も好ましくは单クローニ性抗体、細胞表面レセプタを含むレセプタと配位子、ICAM-IとICAM-IIを含むintegrinsと接着たんぱく質、フィトヘマグルチニンを含むカルボヒドラーーゼとレクチンを含む抗原および抗体を含むが、それらに限定されない。本発明により実現されるように、特殊結合組の第1のメンバーを含む特殊結合試薬が、チャンバー内に入れられ、チャンバーへの流体または流体サンプルの付加時に再構成され、つまりラテックスやその他のビードなどのサポート媒体上、またはゲルまたはその他のサポート媒体の中に備えられている乾燥または凍結乾燥されている試薬のように、チャンバーの表面のコーティングとして、インキュベーションチャンバー内に提供される。特殊結合組の前記第1のメンバーは、分析物、実施例えば、同種抗原、レセプタ、または接着たんぱく質を表している、あるいは特定のレクチンに特殊な細胞表面

でカルボヒドラーーゼ部分を有している細胞の存在を検出するように設計、あるいは意図されている。前記特殊結合試薬は、インクジェット印刷、コンピュータ位置決定済みシリジング、マイクロエッティング、およびフォトリソグラフィー、スクリーンおよびエアブラシ印刷方法、溶液コーティング、浸漬を含むミクロリソグラフィー（micro lithographic）方法、ならびに従来のmicrotitre-well技法を含む、任意の適切な手段を使用して試薬を表面に付着することによりプラットフォームのインキュベーションチャンバーに適用される。前記特殊結合試薬を適用する際、検出チャンバーの表面は、表面または検出チャンバー上の一定の領域が前記特殊結合試薬により処理され、それ以外は認識できるように処理されない、二次元アレイまたはパターンを提供するように処理することができる。

【0144】特殊結合アッセイアレイの構成要素は以下の通りである。プラットフォーム表面で約0.1mmから約1mmの範囲の深さとなり、約0.1cmから約2cmという横方向寸法となる注入口901が、プラットフォーム上に構築され、約2μLから100μLという体積を収容するように設計されている。この注入口は、約0.1mmから約1mmという断面直径となり、約0.25mmから約1mmという深さとなる計量キャピラリー902と流体接続している。この計量キャピラリーの全長は、約2から約100μLという総体積を入れるのに十分であった。計量キャピラリー902は、毛管接合点904と流体接続している。

【0145】また、注入口は、約0.1mmから約1mmという断面直径となり、基部に近い端部が注入口901に関して丸みをつけられている流出キャピラリー903と流体接続するように構築されている。流出キャピラリーは、プラットフォーム表面で、流出キャピラリー903の深さを上回る約0.1mmから約1mmという深さとなる流出チャンバー905と流体接続している。流出チャンバーと流体チャンバーのそれぞれも、約0.1mmから約1mmという寸法となり、プラットフォーム上で流体の移動により排出された空気の通気を可能にする、523などの空気口または空気チャンネルと接続している。深さが約0.75mmである毛管接合点524はが空気チャンネルの中に存在し、空気チャンネルの中への流体の流れを妨げる。

【0146】注入口901は、回転の中心から1cmから20cmのプラットフォーム上に配置される。計量キャピラリー902は、約1cmから約5cm、注入口901から伸びる。流出キャピラリー903の全長の範囲は、計量キャピラリー902より20%長い。流出キャピラリー905の位置は、回転の中心から約1cmから約20cmで、毛管接合点904の位置は回転の中心から約1cmから約20cmである。

【0147】毛管接合点904は、代わりにインキュベ

ーションチャンバー910と流体接続しているキャピラリーチャンネル906と流体接続している。キャピラリーチャンネル906は、約0.1mmから約1mmという断面直径となり、毛管接合点から約0.2cmから約10cm伸びる。低音放置チャンバー910は、プラットフォーム表面で、キャピラリーチャンネル906の深さを上回る約0.1mmから約1mmの範囲の深さとなる。また、キャピラリーチャンネル906は、毛管接合点907を通ってチャンネル909と流体接続している。毛管接合点907は、接合点を通って流体が後方に流れるのを妨げるよう構築されている。チャンネル909は、約0.1mmから約1mmという断面直径となり、毛管接合点から約0.2cmから約5cm伸びる。毛管接合点907は、プラットフォーム表面で、チャンネル909またはキャピラリーチャンネル906の深さを上回る、約0.1mmから約1mmという深さである。インキュベーションチャンバー901も特殊結合種、最も好ましくは、サンプルの成分に特殊な抗体を含む。この種は、有利なことに、チャンバーの表面のコーティングとしてインキュベーションチャンバー910内に入れられるか、あるいはビーズやチャンバー内のそれ以外のキャリヤに、またはチャンバーの機能的にされている内側表面に、またはそれ以外の場合前述されたように付着される。

【0148】毛管接合点907は、さらに、プラットフォーム表面で約0.1mmから約1mmの深さとなり、回転の軸から約10mmから約20mmの距離で配置されている洗浄緩衝剤リザーバー516と流体接続している。

【0149】毛管接合点907は、さらに、チャンネル926とさらに流体せず即し、試薬リザーバー917と流体接続している毛管接合点914と流体接続している。試薬キャピラリー920は、約0.1mmから約1mmという断面直径となり、試薬リザーバー917から約0.2cmから約20cm伸びる。毛管接合点914は、プラットフォーム表面で約0.1mmから約1mmの範囲の深さとなり、回転の軸から約10mmから約20mmの距離で配置される。試薬キャピラリー926は、約0.1mmから約1mmの断面直径となり、毛管接合点から約0.2mmから約20cm伸びる。試薬リザーバー917は、プラットフォーム表面で約0.1mmから約1mmの深さとなり、回転の軸から約10mmから約20mmの距離に配置されている。

【0150】インキュベーションチャンバー910は、U字形のキャピラリー921に、回転の軸に最も遠方の軸で流体接続している。U字形キャピラリー921は、約0.1mmから約1mmという断面直径となり、インキュベーションチャンバー910と廃棄物リザーバー915の間で約0.2cmから約20cm伸びる。このキャピラリーは、インキュベーションチャンバー910の

最も軸に近接する範囲より回転の軸に少なくとも近い点まで、U字形の中で伸びる。このU字形チャンネルのインキュベーションチャンバー910を基準にした位置決定により、インキュベーションチャンバー910に流れ込み、そこから流体を排出する追加流体が前記流体を均一に排出する、つまりチャンバー内の第1の流体が、第2の流体によって置換されている間に、チャンバーから押し出されることを確実にする。

【0151】このU字形キャピラリーは、廃棄物リザーバー915とも流体接続している。廃棄物貯蔵槽915は、プラットフォーム表面で約0.1mmから約5mmという深さとなり、回転の軸から約10mmから約20mmの距離に配置されている。図76に図示されているように、廃棄物貯蔵槽は、典型的には、アレイの構成要素のいずれかの回転の軸からの最も遠い距離に配置されている。

【0152】本発明の一定の実施態様においては、捨てバルブ922を、毛管接合点904とキャピラリーチャンネル906の接合点に、毛管接合点907と洗浄緩衝剤キャピラリー908の接合点に、あるいは試薬リザーバー918と毛管接合点919の接合点に配置することができる。

【0153】免疫学的検定を実行するためのこのプラットフォームの使用が、図77から図88に示されている。このプラットフォームの使用において、試薬リザーバー916および洗浄リザーバー915は、ディスク上で与圧され、最も好ましくは、ディスクは、毛管接合点907と洗浄緩衝剤キャピラリー908の接合点で、および試薬リザーバー918と毛管接合点919の接合点で捨てバルブ922を具備する。(流体の1-150μlという範囲の)不正確な量の流体が、塩とリポート901に適用される(図77)。流体は計量キャピラリー902に運ばれ、計量キャピラリー902と毛管接合点904の間の毛管接合点で停止する(図78および図79)。ユーザがサンプルを装填し、計量キャピラリー902と流出キャピラリー903が無回転速度で充填された後、プラットフォームは、100-500rpmの範囲の第1の回転速度f1で高速回転される。正確な値は、プラットフォーム上の構成要素の位置に依存する。

【0154】計量キャピラリー902の端部より流出キャピラリー903の端部の回転の中心からの距離が大きいため、流体は、流出キャピラリー903を通るつて流出チャンバー905に流れ込む(図80)。プラットフォームは、計量キャピラリー902内に入れられている流体を除く、すべての過剰流体が注入口901から流出チャンバー905の中に排出されるまで高速回転される(図81)。

【0155】典型的には100-1000rpmの範囲にある、第1の回転速度f1を上回る第2の回転速度f2で、計量キャピラリー902の末端部にある毛管接合

41

点904が乗り越えられ、計量キャビラリー902からのサンプルがインキュベーションチャンバー910を充填する(図83および図84)。サンプルの一部は、インキュベーションチャンバー910のサンプルの高さまでU字形キャビラリー914に運ばれる(図84)。サンプルは、特殊結合種に特に結合するサンプル中の成分の最大飽和結合に十分な時間、インキュベートされる。

【0156】典型的には100-1500 rpmの範囲にある、第2の回転速度f2を上回る第3の回転速度f3で、毛管接合部908は乗り越えられ、リザーバー916からの洗浄緩衝剤が、キャビラリー909、キャビラリー906を通ってインキュベーションチャンバー910に流れ込む。洗浄緩衝剤流体の流れは、サンプルを、U字形キャビラリー914を通って廃棄物リザーバー915まで押し通す(図85ら図87J)。好ましくは、捨てバルブ922が解放され、洗浄緩衝剤流体の流れを可能にする。

【0157】典型的には100-2000 rpmの範囲にある、第3の回転速度f3を上回る第4の回転速度f4で、毛管接合点919は乗り越えられ、リザーバー917からの試薬緩衝剤が、キャビラリー918、キャビラリー920、毛管接合点908、キャビラリー906を通って廃棄物リザーバー515に流れ込む(図84から図86)。好ましくは、捨てバルブ922が解放され、試薬緩衝剤の流体の流れを可能にする。

【0158】試薬緩衝剤は、インキュベーションチャンバー910内の特殊結合の検出のためにクロモゲンまたはその他の現像主薬を含む。

【0159】2. 抵抗加熱器および温度検出構成素子 温度制御素子は、プラットフォームの温度を制御するために備えられる。本発明は、加熱素子、特に抵抗加熱素子、およびプラットフォーム上の特殊位置での温度を検出するための素子を提供する。加熱装置は、好ましくは、ある特定の画定領域でプラットフォームの温度を制御するために並べられ、プラットフォーム上での加熱器からの距離に応じた急な温度勾配を有して提供される。

【0160】(デュポン(Dupont)から入手できる)市販されている抵抗インク一定の抵抗器は、正温度係数(PTC)、つまり上昇する温度に伴う抵抗の増大を示す。合成樹脂基板にスクリーン印刷されているPTC抵抗体を横切って固定電圧を印加すると、急速な加熱が起り、その後に回路設計ヒートシンクにより定められている上昇温度および周囲温度での自己調節が行われる。このようなスクリーン印刷されている抵抗体では、電源への接続は、図90に図示されているように、まず並列銀導体を印刷してから、導体間にPTCインクを印刷することによって行われる。

【0161】図90に図示されているように、抵抗加熱素子は、加熱器のきどうのために電気接点と接続されている導電性インク、および導電性インクとそれとの電気

42

接点の間に適用される抵抗インクを具備し、そこでは、導電性インク間での電圧(直流または交流)の印加が、抵抗インクを通る電流の流れおよび熱の生成につながる。本発明の抵抗加熱素子で使用されている2つの重要な種類の抵抗インクがある。第1のが、デュポン7082やデュポン7102インクなどの標準重合体厚膜インクである。これらのインクは自己制御的ではない表面温度を生じさせ、これらのインクを使用した結果生じる温度はおもに印加される電圧の規模に依存している。対照的に、正温度係数(PTC)インクは、電圧が上昇するに連れ抵抗の増加を示し、その結果、表面温度は、熱生成電流の量が、印加電圧が増加するにつれ減少するため、自己制御的である。PTCインクは、この自己制御的な特性が最初に示されるある特定の温度を有しているとして特徴づけられている。つまり、臨界温度を下回る温度を生じさせる電圧では、熱の量は、印加電圧の規模に依存している。

【0162】本発明に従って有効な抵抗インクは、デュポン7082、7102、7271、7278、および7285、ならびにそれ以外の同等な市販されている重合体厚膜インクおよびPTCインクを含む。

【0163】本発明に従って有効な導電性インクは、デュポン5028、5025、アチソン(Acheson)423SS、426SSおよびSS24890、ならびにそれ以外の同等な市販されている導電性インクを含む。

【0164】電気回路を絶縁するために役立つ誘電層の追加構成素子。誘電層は、有利なことに、デュポン5018Aなどの誘電インクを含む。絶縁は、7952MP(3M社(3M Co.))などの圧力感知伝達(pressure sensitive transfer)接着剤、または7953MP(3M社)などのポリエステルキヤリヤ層に付着されている圧力感知伝達接着剤、あるいは3M406、560または615などの熱可塑性ボンディングフィルムを使用して達成することもできる。

【0165】本発明の抵抗加熱器は、有利なことに、安定した温度で、後述されるように捨てバルブを溶解するために、および熱循環のためにも流体をインキュベートするために使用される。

【0166】抵抗インクおよび導電性インクは、好ましくは、技術で周知である方法および技法を使用してスクリーン印刷される。1995年Gilleoの重合体厚膜(Polymer Thick Film)(Van Nostrand Reinhold)を参照すること。インクは、典型的には、約10ミクロンの厚さにスクリーン印刷される。ただし、抵抗インクの反復スクリーン印刷は、抵抗が削減したさらに厚い層を付着するために使用することができます。導電性インクと抵抗インクの両方とも、典型的には約110°Cと120°Cの間で約

10分間熱硬化される。この印刷工程の概略は、図91に示されている。重要なことには、層の各々が、抵抗加熱が提供されるためには、互いに正しく登録されなければならない。加熱器は、任意の必要とされているサイズまでスクリーン印刷することができる。スクリーン印刷加熱器の最小面積は、約0.25mm<sup>2</sup>(0.5mm×0.5mm)であると判断されている。

【0167】インク製剤の選択、および加熱器回路の再印刷を使用して抵抗(ひいては温度プロファイル)を特別に作る能力は、本発明の抵抗加熱素子の最終的な電気特性および熱特性の制御を実現する。また、抵抗は、抵抗素子の直列および並列構成の接続により制御することもできる。実施例えば、図92に図示されている特定の回路は、単位面積あたり多くの並列抵抗素子を可能にする。それ以外の構成も、その他の用途に選択することができる。

#### 【0168】3. 捨てバルブ

本発明のミクロシステムプラットフォーム上の特定の場所で特に熱を発生させる能力は、熱を使用して解放または溶解することができる犠牲便の使用も可能にする。本発明の目的のため、“捨てバルブ”という用語は、ワックス、合成樹脂、およびミクロチャネル、キャピラリー、チャンバー、リザーバー、または本発明のプラットフォームの他のミクロ流体工学構成要素で固形または半固体流体密の障害物を形成することができ、熱の適用により障害物を取り除くために溶解または変形することができるそれ以外の物質を包含することが意図されている。捨てバルブは、好ましくは、流体チャンネルから取り除くことができる代用可能な材料から作られている。好適な実施態様においては、前記捨てバルブはワックス弁であり、加熱によって、赤外線照明を含む多岐に渡る加熱手段のいずれかを使用することによって、および最も好ましくはここに説明されているようなプラットフォーム表面上の、またはその中に埋め込まれている抵抗加熱素子の活性化によって流体チャンネルから取り除かれる。本発明の目的のため、“ワックス”という用語は、任意の固形、半固形、または粘性の液状炭化水素、つまり合成樹脂を包含することが意図される。実施例は、イコサン、テトラコサン、octasoneなどの单分散炭化水素、およびバラフィンなどの多分散炭化水素を含む。ワックス捨てバルブを使用する際、ワックスの溶解温度より高い温度を適用すると、弁は溶解し、ミクロチャネル、キャピラリーまたは本発明のミクロシステムプラットフォームの他の流体工学構成要素から閉塞が取り除かれる。特に、捨てバルブが本発明の回転しているミクロシステムプラットフォーム上で溶解されると、溶解ワックスは、ミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームの他の流体工学構成要素を通り、弁の元の場所から離れて流れる。

【0169】しかしながら、1つの欠点は、ワックスが、それが元の弁の場所から離れ、付随して局所化されている熱源から離れて流れるにつれて再結晶する可能性である。再結晶は、ミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームの他の流体工学構成要素の、おそらく、および必ずや局所化されている熱源の場所以外の場所で再閉塞を生じさせ、したがってディスク上での流体の移動を妨げそうである。この問題の1つの解決策は、ワックス弁の位置から

10 “下流”に配置される、本発明の犠牲ワックス弁内へのワックス再結晶チャンバーの包含である。好ましくは、ワックス再結晶チャンバーは、ワックス捨てバルブによって吸収されていた、ミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームの他の流体工学要素と流体接続している。典型的には、ワックス再結晶チャンバーとは、再結晶されたワックスが、ミクロチャネル、キャピラリーまたは本発明のミクロシステムプラットフォームの他の流体工学構成要素上で硬化し、再結晶されたワックスがミクロチャネル、キャピラリーおよび本発明の寄ミクロシステムプラットフォームの他の流体工学構成要素を再吸収しない、側壁間に十分な距離をとるように、ミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームの他の流体工学構成要素を広げることである。好ましくは、加熱素子、最も好ましくは本発明の抵抗加熱素子は、ワックス弁を超えて伸び、ワックス再結晶チャンバーの少なくとも一部に重なり、それによってワックス弁が再結晶する傾向を遅らせる。

【0170】また、ワックス弁が再結晶するこの傾向30 が、ミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームの他の流体工学構成要素内のある特定の場所でワックス弁を作成するために利用することができることも認識される。この実施態様においては、ある特定の場所は、その場所で熱を適用できないことによりスレッショルド温度を下回って位置することができ、ワックス弁材料は加熱によってプラットフォームの保管領域から移動性を持たされ、それから求心加速度を受けて、ワックス弁が希望されている特定の“冷たい”場所へ流れるようになる。この点でのワックス弁の優位点とは、抵抗加熱器素子の起動を適切に位置つけることによって、ある特定のミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームの他の流体工学構成要素が、ワックス捨てバルブによっていつ閉塞されなければならないのか、および閉塞されなければならないかどうかを選択する上での柔軟性が与えられる。

【0171】特に好適な実施態様においては、本発明の捨てバルブは、熱の回復、最も好ましくは架橋され、プレストレスがかけられている半晶質の重合体を示す架橋50 重合体を備える。市販されているこのような重合体の実

施態様の実施例は、熱回復可能管材料である（#F P 3 0 1 H、3M社、ミネソタ州、ミネアポリス）。これらの材料を、“溶解”温度（T<sub>m</sub>）を下回る温度で使用すると、重合体は、ミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームのその他の流体工学構成要素を閉塞する。ただし、T<sub>m</sub>を上回る温度では、重合体は、収縮によりそのプレストレスが与えられている寸法に戻る。このような収縮は、ミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームのその他の流体工学構成要素からの閉塞の解放により達成される。このような実施態様は、重合体が、もとの場所にとどまり、再結晶しないか、あるいはそれ以外の場合、ミクロチャネル、キャピラリーまたは本発明のミクロシステムプラットフォームのその他の流体工学構成要素を再閉塞しないため、特に好適な。また、このような実施態様は、ワックス弁が必要とする本発明のプラットフォームを作成する上でより広範囲な操作を必要としない。

【0172】別の実施態様においては、本発明の捨てバルブは、十分な温度および／または圧力がかけられると破裂する可能性がある、2つの液体を含んでいるミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームのその他の流体工学構成要素を分割する薄い重合体層または障壁を備える。

【0173】スクリーン印刷されている抵抗加熱器素子がそれ自体便である、本発明の捨てバルブの別の実施態様が提供される。この実施態様においては、抵抗加熱器素子は、2つの液体を含んでいるミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームのその他の流体工学構成要素を分割する、ポリエステルなどの基板上にスクリーン印刷される。これらの実施態様においては、抵抗加熱素子を使用して熱を局所的に適用することが、液体を含んでいるミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームのその他の流体工学構成要素を分割している基板を溶解するために使用される。好ましくは、この実施態様においては、2つの液体を含んでいるミクロチャネル、キャピラリー、または本発明のミクロシステムプラットフォームのその他の流体工学構成要素は、プラットフォームの垂直厚さを通して隣接する層内に配置される。

【0174】前述されたように、本発明のスクリーン印刷されている抵抗加熱器素子は、ミクロシステムプラットフォームに対する熱の局所的な適用を実現する。これらの抵抗加熱素子を使用して達成される局所化の度合いは、0.15cmという距離により分離されている2つの隣接する捨てバルブの配置に備えるのに十分である。

【0175】4. スリップリングローターを通る電気回路

本発明は、軸を通って回転構造物に電気結線するために

特化したローター軸も提供する。本発明の特化した軸構造物の実施例を図1に示す。この軸は、各リングが互いに電気的に隔離されている一連の電導リングとともに提供される。各電導リングは、回転構造物上に定位された回路に突き当たる接触子に導かれる。電力またはデータシグナルは、電導リングに接触している電導ブランシによって、装置の内外に輸送される。シグナルは、この装置が回転している間、または静止している時に伝導されうる。

10 【0176】遠心ローター、および内部に電気チャンネルと貯蔵器をもつ本発明のマイクロシステムプラットホームなどの回転構造物を用いて、液体の運動を調節する。このようなディスクとローターは、遠心式解析装置として、当技術分野では既知であり、化学的および生化学的な分子種を分離するために、また、化学物質または生化学物質の合成を可能にするために用いられている。

【0177】しかし、従来の遠心式解析装置の限界は、回転構造物そのものへの電気的入力を必要とする解析または合成法を行なうことできなかったことである。その代わり、機械的または非機械的な方法を用いて、遠心ローターおよび他の向心運動装置における液体運動を制御する。機械的な方法には、バルブの作動、および回転の中心に向かって液体をポンプで送りだすなどがあり、非機械的な方法には、加熱、冷却、電気泳動、および光学的、電気的、化学的、および生物学的な手段と組み合わせることによる検出などがある。先行技術において知られている機械的および非機械的な方法は、電力を用いた同等の非回転装置と比較すると、液体の運動を正確に制御することができなかつた。

20 【0178】回転構造物によって、液体運動の正確な制御が可能になる。従来の遠心による液体の調節は、液体の配置（容量、その位置の半径、および液体の高さなど）、チャンネルの結合構造（チャンネルの半径を考慮することなど）、および回転速度によって主に調節される、放射状の外側への流れに限られる。

【0179】例えば、遠心装置部分を冷却して、ローター全体に対する温度調節を行なう。しかし、多くの化学的および生物学的な方法では、最適な効率を得るために、正確に高い温度に調節する必要がある。つまり、例えれば、免疫アッセイ法で用いられるような酵素反応は、しばしば、約37℃が最適な温度である。インビトロの増幅反応（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応）では、70℃から95℃の間で周期的に変化させるなど、より高い温度が必要となる。

【0180】回転構造物は、温度調節、特に加熱に関して、独特の困難さを示す。従来の選択肢としては、遠心ローターを加熱器の中に置くこと、赤外線を照射すること、および、温度調節プラットホームの間に装置をクランプで挟むことなどがある。これらの方法は、それぞれに問題がある。加熱器には予測できないような温度勾配

あるため、回転構造物の内部を厳密に温度調節することができない。赤外線にも同様の問題があるが、クランプ法は、装置全体も回転するのではないかぎり、加熱中に回転させることを最初から考慮していない。これらの方法はすべて、回転構造物の中の温度を直接に測定できないという問題をもっている。これらの理由とその他の理由によって、向心運動による分離を、单一の遠心ローター内での解析処理とを完全にまとめて行なうことができない。すなわち、典型的には、先行技術では、分離と分析が別々に行われる。

【0181】本発明は、特に、遠心ローターまたは本発明のマイクロシステムプラットホームのような回転構造物と、固定された位置にある電源との間において電気的シグナルの伝達を可能にすることによって、この問題に対する解決を提供する。回転ローター上で適宜調節できるような電気的装置には、温度制御装置、センサー、電気泳動装置、集積回路、および機械的なバルブなどがある。また、これらの構造物は、現行の技術で可能な化学処理よりも広い範囲の化学処理をディスク上で行なうことを可能にする。

【0182】本発明は、以下のようにして、回転する遠心ローターと定置された電源との間に電気的シグナルが伝達されるように特化したローター軸を提供する。軸の構造は、図1を参照すれば、もっともよく理解できる。電気を伝導しないプレートの中に、複数の伝導性のある端子を埋め込む。非電導プレートは、もっとも好ましくは、硬化プラスチック、ゴム、および、電気を絶縁体および非電導体など、絶縁性の電気を通さない物質からできている。電導端子は、銅、アルミニウムなど、電気を伝導する金属からできていて、好ましくは、ばねを利用して非電導プレートの底から出てくる。機械的な軸は、非電導プレートの電導端子をもつ面とは反対側の面に置かれている。このプレートを軸皿と呼ぶことにする。電導端子の数と同数の電導性ディスクを軸皿の上に重ねる。この電導性プレートの電気的接触子は、各電導プレートが1個の電導端子だけと電気的に接触するように配置されている。本発明の目的にとって、“電気的に接触して”という語は、既に説明したような遠心装置において効果的に生じさせることのできる電圧（直流または交流）で、電気的な接触子を通して生み出すことのできる電流を意味するための用語である。各電導ディスクは、好ましくは、非電導プレートを作るのに用いられた非電導物質と同じ非電導物質のシートまたはディスクを散在させて、互いに隔離する。軸皿からもっとも離れた位置にある最後部のプレートは非電導層で、電導端子の先端がこのプレートの表面に出ているか、またはプレートから現れるように構成されている。底板、端子、スタックの中の各電導素子からなる集合ユニットを单一のチャンネルと呼ぶことにする。典型的には、1つのチャンネルを、共通または基礎のチャンネルとして残しておく。

【0183】接触スタックは、一連の電導性ブラシが、接触スタックの各電導性ディスクに接触できるようにしているシャーシの中に保持されている。これらのブラシは、電気シグナルが一つのブラシから伝達されて、他のブラシから伝導された電気シグナルとは別個に、接触プレート上に1回接触するように配置されている。軸は、接触スタックが自由に回転でき、下から押されると抵抗圧が生じるように、ばね上げするペアリングの集合の中に保持されている。この集合ユニットを電子軸（electronic spindle）と呼ぶことにする。

【0184】本発明の電気ローターの使用において、電気接触子をもつ、本発明の遠心ローターまたはマイクロシステムプラットホームディスクは、ローター上の電気接触子が、電子軸の接触プレート上の電導端子と電気的に接觸するような形式に、電子軸の接触プレート上の接触子とともに並べられている。電気シグナルは、もっとも重要なことは、ローターが回転しているときに、電子軸を用いて、電子軸のブラシからディスク上の接触子に伝達される。接触プレートとローターの間の接觸は、ばね上げするペアリングの集合と電導端子によって生じる正方向の圧力によって維持される。そして、電子ローターを通るシグナルによって、ディスク上に定置された電気的装置を監視したり、調節したりすることができる。好適な実施形態において、ローターと軸は、軸上の電導端子とローター上の接触子とを確実に正しく接觸させるために、軸上のローターを正確な位置に配置する補完的な機械部品をもつ。

【0185】好適な実施形態において、回転ディスク上に定置した温度調節用構造物は、電子軸によって調節することが可能である。本明細書で説明されているローターの中に設けられた抵抗性のある発熱体は、電気的接觸導線が、一つのシグナルチャンネルを、電子軸の共通チャンネルに電気的に接觸させるような位置になるよう作られている。本明細書に記載されているサミスター一体は、ディスク上の抵抗性発熱体に近接して配置し、サミスターが、抵抗性発熱体の温度に比例して反応できるようになる。発熱体の温度は、電子ローターを通してディスクにかかる電圧と電流、およびディスクが回転する速度（対流式冷却を促進する）の関数である。サミスター反応、および本発明の電子軸を用いた、加熱電圧とディスク速度を調節することによって、温度プロファイルを正確に監視することができる。

【0186】別の好適な実施形態において、電子軸を用いて温度調節することによって、回転ディスク上でポリメラーゼ連鎖反応（“PCR”）を行なうことができる。この実施形態において、反応混合液（Sakiら、1985、Science, \_\_: \_\_-\_\_）を提供するためのPCRに必要な試薬とともに、回転ディスク上の反応用チャンバーが具備されている。この反応用チャンバーは、本明細書に記載されている加熱装置とサミ

スターに近接したところにあり、サミスターからの出力が、反応混合液の温度に比例することができるようになっている。反応用チャンバーで、雑型の増幅が十分に可能な反復温度プロファイルを行なう。温度を変化させることのできる速度と正確さが、PCR増幅がうまくいかを決定する要素であるため、本発明の電子軸を用いて可能となる電圧と回転速度の調節を行なうことによって、回転プラットホームの上でPCRが可能になる。

【0187】さらに別の実施形態において、本発明の電子軸を用いた温度調節によって回転プラットホーム上で、酵素を必要とする別のアッセイ法（酵素結合免疫測定法（“ELISA”）など）を行なって最適化することができる。当業者によって行われているところでは、ELISA法は、抗体／抗原を相互作用させてから、発色性または放射活性のある基質を検出可能な産物に変換させる。検出は、検出産物の性質に応じて、電気化学的な方法、または光学的な方法によって行われる。抗体／抗原反応にも、酵素反応にも、上記のように電子軸を用いた抵抗性発熱体／サミスター対を用いて、回転プラットホーム上で実現することのできる最適な温度（典型的には37℃）がある。

【0188】先行技術において既知の電気機械的バルブを、本発明の電子軸を用いた、遠心ローターの回転プラットホームに組み込むこともできる。回転ディスク上の機械的、電解質の、または温度調節用のバルブについては説明されている（例えば、共有および同時係属中の米国特許出願第08/761,063号）。このようなバルブを適当に活用することによって、回転プラットホーム上で、複雑な混合物の分画を行なうことができる。好適な実施形態において、ミルクや血液などの複雑な生物学的混合物に、成分の分離をもたらすように遠心力をかけることができる。電気機械的、電解質の、または温度調節用のバルブは、例えば、沈降した層から分画した上清を取り出して、隣接するチャンバーに移すために開くことができる。分画された各部分を別々の貯蔵容器、またはローター上の別の区画に分割するために用いられるバルブを適切に活性化しながら、異なる回転速度で沈降を繰り返すことによって、サンプルの分画を行なうことができる。分画したところで、さらに、成分に、PCR、免疫アッセイ法、または電気泳動などの別の処理を行なうことも可能である。

【0189】本発明の電子軸の別の応用法は、回転プラットホーム上のセンサーを活性化することである。好適な実施形態において、pHを検出するためのセンサーは、電子軸によって調節および監視される。

【0190】以下の実施例は、本明細書特定の好適な実施形態をさらに具体的に説明するためのものであり、制限的な性質をもつものではない。

【0191】（実施例1）

抗体測定用ディスク

本発明で提供されており、また、抗体アッセイ法を行なうために特別に設計されたマイクロシステムプラットホームが、図1と2に図示されている。本発明のプラットホームのディスクの実施形態は、機械加工したアクリルと射出成形したポリカーボネートから作られている。ディスク全体の大きさは、外径約6cm、および内径約0.75cmで、このディスクを回転装置の軸の上に載せた。ディスクの厚さは、約0.9mmから約1.5mmまでである。

10 【0192】抗体配列の部品は、次のとおりである。プラットホームの表面から約0.75mmの深さをもち、側面の寸法が約0.2cmから約2cmである注入口201をプラットホーム上に構築し、約60μLの容量が入るように設計した。この注入口は、正方形の横断面の対角線の長さが約0.5mmで、注入口201側の末端付近が円くなっている、8本の測定用キャピラリー202の配列と液体によって接続した。また、この測定用キャピラリー配列の長さは、全部で約20μLの容量が充分に入るようになっていた。また、この注入口は、横断面の直径が約0.02mmから約0.75mmで、注入口201側の末端付近が円くなっている流出キャピラリー203とも液体によってつながるように構築した。流出キャピラリーは、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、流出キャピラリー203の深さよりも深くなっている流出チャンバー205と、液体によってつながっている。測定用キャピラリー202は、プラットホームの表面から約0.63mmの深さで、測定用キャピラリー202の深さよりも深くなっている液体チャンバー204と、液体によってつながっている。流出チャンバーと液体チャンバーのそれぞれは、211のように、約0.25mmの深さという寸法をもち、プラットホーム上の液体運動によって排出される空気を換気する通気口または通気路ともつながっていた。約0.75mmの深さのキャピラリー接合部212が、通気路中にあり、液体が通気路に入るのを防止している。

【0193】注入口201は、回転中心から約2cm離れたプラットホーム上に配置した。測定用キャピラリー202は、注入口201から約1cmのところまで伸びていた。流出キャピラリー203の長さの限度は、測定用キャピラリー202の長さの限度よりも、少なくとも20%は長い。液体チャンバー204の位置は、回転中心から約3.2cm離れていて、このため、流出チャンバー205の位置は、回転軸から約5cm離れていた。

【0194】液体チャンバー204は、注入口201から流出キャピラリー203を通じて流出チャンバー205に流れ込むオーバーフローを含む液流を生じさせるのに充分な、0でない最初の回転速度f1のときに、測定用キャピラリー202からの液流を防ぐキャピラリー閥門として作用した。このキャピラリーの境界は、2回目の回転速度f2(f2>f1)のときには克服されるよ

うに構築されていた。液体チャンバー204は、約0.25mmの深さで、約0.5mmの直径をもつていて、保持チャンバー207と接続していた。保持チャンバー207は、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、キャビラリー206の深さよりも深くなっていた。液体チャンバー204が一杯になると同時に、キャビラリー206を通じて保持チャンバー207に流れ込む液流が生じる。保持チャンバー207は、正方形の横断面の対角線の長さが約0.5mmで、読み取りチャンバーとつながっているキャビラリー208によって液体出つながっており、また、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、キャビラリー208の深さよりも深くなっている読み取りチャンバー210ともつながっていた。一定の実施形態において、捨てバルブ213をチャンネル209に示すように置いた。

【0195】図から3から図12に図示したように、このプラットホームを使用するときには、不正確な容量(液量20-60μLの範囲)の液体を注入口201に入れる(図3)。空気置換用路を含むプラットホームの実施形態において、通気路211に運び込まれた液体は、接合部212で止まった。液体は、測定用キャビラリー202と流出キャビラリー203にも運び込まれた。回転速度が0のときには、液体は、測定用キャビラリー202と流出キャビラリー203を通して流れ、測定用キャビラリー202と液体チャンバー204との間の接合部、および流出キャビラリー203と流出チャンバー205との間の接合部にあるキャビラリー接合部に到達した(図4と5)。測定用キャビラリー202は、注入口201と液体チャンバー204のキャビラリー接合部との間にある約20-60μLの液体から、正確な容量が明らかになるように構築されていて、少なくとも、使用者によって注入口201に入れられた液量になるよう設計された。

【0196】使用者がサンプルを入れて、回転速度0の状態で測定用キャビラリー202と流出キャビラリー203を一杯にした後、175rpm以上の回転初速度f1で回転させた。この速度は、0.6mmの深さの注入口201、断面が0.5mm×0.5mmの大きさで、回転中心から2.2-3.8cmの長さの測定用キャビラリー202、および、断面が0.5mm×0.5mmの大きさで、中心から5.4cmの長さの流出キャビラリー203をもつ、この微量液流装置にとって充分な速さであった。

【0197】回転中心から流出キャビラリー203の末端までの距離の方が、測定用キャビラリー202の末端までの距離よりも長いため、液体は、流出キャビラリー203を通して流出チャンバー205まで流れていった。測定用キャビラリー202に入った液体以外の余分な液体が注入口201から流出チャンバー205に出てゆくまで、プラットホームを回転させた(図6)。

【0198】360rpmという2回目の回転速度f2で、測定用キャビラリー202に含まれる正確な容量の液体が、液体チャンバー204に運ばれた(図7と10)。液体チャンバー204の中に液体が動くことによって、キャビラリー206と保持チャンバー207が一杯になった。

【0199】図2に示す209の位置でキャビラリー208と直線に並んだ捨てバルブ213を含む実施形態において、捨てバルブを開放すると、読み取りチャンバー210への液体の流れが生じる。この実施形態において、捨てバルブを取り除くと、回転速度f2で、液流が生じた。本明細書で説明する抗生物質を並べたものを含み、209の位置に捨てバルブを含まない本発明のプラットホームにおいては、キャビラリー208は、好ましくは、キャビラリー208と読み取りチャンバー210が結合するところにあるキャビラリー接合部209に液体が到達するまで、保持チャンバー207が一杯になるにつれて一杯になった。このような実施形態においては、キャビラリー接合部は、深さ約0.75mmであった。約520rpmという3回目の回転速度f3では、保持チャンバー207に入っていた液体が、読み取りチャンバー210の中に運ばれた(図11と図12)。

【0200】本発明の微量液流プラットホームのこの実施形態は、ベーターラクタム系の抗生物質を検出するための上記のカルボキシペプチダーゼ阻害アッセイ法を使用するために設計されたものである。発色体産生の程度を読み取りチャンバーで検出し、抗生物質を入れないで調べたサンプルと比較することによって、サンプル中の抗生物質の存在量と関連させた。試験サンプル中の抗生物質の量は、本発明のプラットホームを用いて測定した。

#### 【0201】(実施例2)

##### 二段階測定ディスク:代替的実施形態

代替的態において、本発明の二段階測定ディスクを13および図14に示したように提供した。本発明のプラットホームディスクの実施形態は、機械加工したアクリルから作製した。ディスク全体の大きさは、外径約6cm、および内径約0.75cmで、このディスクを回転装置の軸の上に載せた。ディスクの厚さは、約0.9mmから約1.5mmまでであった。薬品との反応に用いられる液量は約20μLであった。

【0202】この二段階測定法の構成部分は、次のように準備された。プラットホームの表面から約0.75mmの深さをもち、側面の寸法が約0.2cmから約2cmの注入口301をプラットホーム上に構築し、約60μLの容量が入るように設計した。この注入口は、正方形の横断面の対角線の長さが約0.5mm、深さが0.5mmで、注入口301側の末端付近が円くなっている複数の注入キャビラリー302と液体によって接続されていた。また、この注入キャビラリー配列の長さは、全

部で約 $20\mu\text{L}$ の容量が充分に入るようになっていた。注入キャピラリー302は、プラットホームの表面から約0.6mmの深さで、注入キャピラリー302の深さよりも深くなっている液体チャンバー303と液体によってつながっていた。本発明のこの局面の液体チャンバーは、それぞれ、311のように、プラットホーム上の液体運動によって排出される空気を換気できる通気口および通気路ともつながっていた。約0.75mmの深さのキャピラリー接合部312が通気路中にあり、液体が通気路に入るのを防止している。

【0203】液体チャンバー303は、横断面の直径が約0.02mmから約0.75mmで、液体チャンバー304側の末端付近が円くなっている流出キャピラリー304とも液体によってつながるように構築されていた。流出キャピラリーは、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、流出キャピラリー304の深さよりも深くなっている流出チャンバー306と、液体によってつながっていた。

【0204】注入口301は、プラットホーム上の回転中心から約1cm離れたところに配置した。注入キャピラリー302は、注入口301から約2cmのところまで伸びていた。第1液体チャンバー303の位置は、回転中心から約3cmのところにあった。

【0205】第1液体チャンバー303は、回転速度0のときに注入キャピラリー302から液体が流れ込むのを防ぐキャピラリー閥門として作用した。液体が、注入口301から注入キャピラリー302を通って、第1液体チャンバー303の中に入る動きは、初回の0でない回転速度f1で完成した。第1液体チャンバー303の中に液体が排出されると、同時に、第1液体チャンバー303と液体によってつながっていて、中心からの距離が第1液体チャンバーからもっとも遠いところにあるチャンネル305を液体で一杯になった。チャンネル305は、第2チャンバー307と液体によってつながっており、チャンネル305とチャンバー307の間にキャピラリー境界を作っていた。このキャピラリー境界は、2回目の回転速度f2( $f_2 > f_1$ )のときには打ち破られるように構築されていた。第1液体チャンバー303は、約0.25mmの深さと断面が約0.5mmの直径をもった、約1cmから5cmの長さで、流出チャンバー306に接続している流出キャピラリー304に、液体によってつながっていた。流出チャンバー306は、表面からの深さが流出キャピラリー304の深さと同じあるため、流出キャピラリー304と流出チャンバー306の間には境界は存在しなかった。流出キャピラリー304は、注入口301からの距離がチャンネル305ほどは離れていない位置にある第1液体チャンバー303の中に配置されていて、それによって、流出キャピラリー304の位置とそこからもっとも離れた該第1液体チャンバーの位置との間で、第1液体チャンバー内

の容量が明確になる。

- 【0206】第2液体チャンバー307は、さらに、チャンネル308によって、小さなポケット、すなわちキャピラリー接合部309と、液体によって接続されていた。チャンネル308は、約0.25mmの断面の直径をもち、約0.2cmから20cmの長さであり、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、キャピラリー308の深さよりも深くなっている第3液体チャンバー310に、液体によってつながっていた。約0.25mmの深さをもつ空気再循環チャンネル311は、液体の動きによって排出される空気のチャンネルを提供し、一方、約0.75mmの深さのキャピラリー接合部312は、液体が通気路に侵入するのを防いでいた。装置のいくつかの実施形態において、捨てバルブ313が、図14に示すように、チャンネル309に置かれていた。一定の実施形態において、バルブ314が、チャンネル305の中に置かれて、第1液体チャンバー303から第2液体チャンバー307に液体が移動するのを調節していた。
- 【0207】図15から図25に図示したように、このプラットホームを使用するときには、不正確な容量(液量1-150μLの範囲)の液体を注入口301に入れた(図15)。流体は、注入キャピラリー302の中に流れ込み、注入キャピラリー302と第1液体チャンバー303の間にある接合部で止まった(図16と図17)。40 rpmという初回の回転速度f1では、液体は、注入キャピラリーBを通って、第1液体チャンバー303の中に流れ込んだ(図18と図19)。この液体は、さらに、キャピラリーチャンネル305に入り、第2液体チャンバー307とのキャピラリー接合部で止まった。回転し続けると、液体は、第1液体チャンバー303を満たし続け、流出チャンバー304が一杯になり(図20)、第1液体チャンバー303の液体の高さが流出キャピラリー304の位置よりも低くなるまで、過剰な液体が流出チャンバー306に流入した(図21)。
- 【0208】280 rpmという2回目の回転速度f2では、チャンネル305と第2液体チャンバー307の間のキャピラリー接合部が打ち破られて、第1チャンバー303に残っていた液体が、第2液体チャンバー307に流れ込んだ(図22と図23)。
- 【0209】代替的な実施形態において、捨てバルブ314が、チャンネル305と第2液体チャンバー308の接合部に置かれていて、ある実施形態において、捨てバルブ314が、チャンネル305の中に置かれて、捨てバルブを開放すると、液体はチャンネルを流れて、第2液体チャンバー308の中へ流れ込んだ。このような実施形態において、回転速度f1またはf2で液流を起こすことができる。
- 【0210】図14に示す309の位置でキャピラリー

308と直線に並んだ捨てバルブ213を含む実施形態において、捨てバルブを開放すると、第3液体チャンバー310への液体の流れが生じる。この実施形態において、捨てバルブを取り除くと、回転速度f2で液流が起つた。

【0211】本明細書に記載された二段階測定用配列を含み、310の位置に捨てバルブを含まない本発明のプラットホームの実施形態においては、キャビラリー309は、第2チャンバー308が一杯になるにつれて一杯になり、液体は、キャビラリー308と第3液体チャンバー310の間の接合部にあるキャビラリー接合部309にまで到達したが、このような実施形態においては、キャビラリー接合部の深さは約0.75mmであった。約1rpmという3回目の回転速度f3では、第2チャンバー308に入っていた液体は、第3液体チャンバー310の中に運び込まれた(図22から図25)。

#### 【0212】(実施例3)

##### 血液分離アレイ

本発明によって提供され、哺乳動物の血液細胞と成分を分離するために特に設計されたマイクロシステムプラットホームを図26から図35に図示する。

【0213】血液分離アレイの構成を図27で詳細に示す。図26と図27を比較すれば、曲線で描かれた、プラットホーム11の中心が、図27の上になり、プラットホームの縁または側面が図27の下になることが解る。本発明のプラットホームディスク上の血液分離アレイは、一定の特定の方向に回転させることができが、どちらの方向に回転させてもよい。本発明のプラットホームのディスク実施形態は、機械加工したアクリルから作られていた。ディスク全体の大きさは、外径約6cm、および内径約0.75cmで、このディスクは、回転装置の軸の上に載せられている。ディスクの厚さは、約0.9mmから約1.5mmまでであった。薬品との反応に用いられる液量は約15μLであった。

【0214】血液分離アレイの構成部分は、次のとおりである。プラットホームの表面から約0.5mmの深さをもち、側面の寸法が約0.5cmの注入口401をプラットホーム上に構築し、約20μLの容量が入るように設計した。この注入口は、断面の直径が約0.5mmで、0.5mmの深さをもつ注入キャビラリーと液体によってつながっていたが、この注入キャビラリーの長さは、全部で約20μLの容量が充分に入る長さであった。注入キャビラリー402は、断片の直径が約1.25mm、深さが約0.75mm、および全部で約15μLの容量を入れるために充分な長さをもつ分離カラム403と、液体によってつながっていた。この分離カラムは、また、通路411により、流出チャンバー404と、液体によってつながっていた。通路411は、断面の直径が約1mmで、深さが約0.5mm以上、および長さが2mmであった。流出チャンバー404は、深さ

が約0.5mmである。

【0215】小さなキャビラリー出口406も、分離チャンバー403に液体によって接続しており、断面の直径が約0.125mm、深さが約0.125mm、および長さが0.75mmであった。このキャビラリーは、分離カラム403への挿入点よりも回転軸に近いところで、半径の方向を横切るように配置されていた。この小さなキャビラリー406は、チャンバー405から液体を移動させるために半径の方向に延びているキャビラリー408に、液体によって接続しているキャビラリー接合部位407のところで終わっていた。捨てバルブ413が、キャビラリー接合部407とのつなぎ目のキャビラリー406のところに置かれている。キャビラリー408は、断面の直径が約0.25mm、深さが約0.25mm、および長さが3.5mmであった。このキャビラリーは、キャビラリー接合部407とデカントチャンバー405の間を半径の外側方向に配置されていた。通路411は、分離カラム403上にあり、小キャビラリー406の挿入点よりも、かなり回転軸に近い位置になるように置かれていた。

【0216】約0.25mmの深さの排気チャンネル409によって、プラットホーム上の液体運動によって排出される空気が換気できるようになっていた。約0.75mmの深さのキャビラリー接合部410が通気路中にあり、液体が通気路に入るのを防止していた。

【0217】図28から図35に図示したように、このプラットホームを使用するときには、不正確な容量(約25μL)の血液を注入口401に入れた(図28)。血液は、毛細作用によって、注入キャビラリー402の中に流れ込み、注入キャビラリー402と分離カラム403の間にあるキャビラリー接合部で止まった(図29と図30)。

【0218】150rpmという初回の回転速度f1で、血液が、注入キャビラリー402から分離カラム403の中に流れ込んだ(図31)。血液は、通路411の位置に血液が到達するまで分離カラム403を満たし続けるが、そこに到達したら、過剰な血液は通路411を通って、流出チャンバー404に流れ込んだ(図32と図33)。都合の良いことに、小通路406は、血液が、分離カラムの小通路403への挿入点を通過するときに、チャンネルに入り込まないような大きさになっていた。

【0219】図33に示すように、最初の0でない回転速度f1で充分な時間回転させた後、余分な血液は、流出チャンバー404の中に流れ込み、分離カラム403は、通路411の位置まで血液で一杯になった。1300rpmという2回目の回転速度f2では、血液成分が、赤血球細胞、白血球細胞(すなわち、“軟膜”)、および血漿画分に分離された(図34)。小キャビラリー406が好都合な寸法になっているため、血漿画分の

57

液流が、キャピラリー接合部407で止まっているキャピラリー406を通ることができた。デカントチャンバー405に流れ込む血漿の液流は、約1420 rpmという3回目の回転速度f3で回転させることによって、キャピラリー閥門を打破した液流によって生じた(図35)。

#### 【0220】(実施例4)

##### 血液分離アレイ:代替的実施形態

代替的実施形態において、本発明の血液分離ディスクは、図36および図37に示すように提供される。実施例1と同じように、図36では、ディスク11上の一つの血液分離アレイ15を示しているが、このようなアレイを複数、マイクロシステムプラットホームの上に、より好ましくは、複数の使用または複数のアッセイ用のプラットホームを提供するための本発明のディスクの上に適宜配置することができると解すべきである。本発明のプラットホームのディスクの実施形態は、機械加工したアクリルから作られていた。ディスク全体の大きさは、外径約6cm、および内径約0.75cmで、このディスクを、回転装置の軸の上に載せる。ディスクの厚さは、約0.9mmから約1.5mmまでであった。薬品との反応に用いられる液量は約25μLであった。

【0221】血液分離アレイの構成部分は、次のとおりである。プラットホームの表面から約0.75mmの深さをもち、側面の寸法が約0.5cmの注入口501をプラットホーム上に構築し、約20μLの容量が入るよう設計した。この注入口は、第1測定用キャピラリー502の列、および第2測定用キャピラリー503の列と、液体によってつながっていた。これらの各キャピラリーの断面の直径は約0.5mmである。測定用キャピラリー503の長さは、第1測定用キャピラリー502の長さよりも長くなっている。第1測定用キャピラリー502は、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、アレイとバラストチャンバーの間でキャピラリー接合部を形成している第1測定用キャピラリーアレイ502の深さよりも深いバラストチャンバー507に、液体によってつながっている。第2キャピラリーアレイ503は、キャピラリー接合部506と、流体結合している。

【0222】注入口は、また、約0.5mmの直径をもち、注入口501側の末端付近が円くなっている流出キャピラリー504と液体によってつながるように構築されている。流出キャピラリーは、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、流出キャピラリー504の深さよりも深い流出チャンバー505と液体によってつながっている。流出チャンバーと液体チャンバーのそれぞれは、516のように、プラットホーム上の液体の動きによって排出される空気を換気させる通気口または通気路ともつながっている。約0.75mmの深さのキャピラリー接合部516が通気路中にあって、液体が通

58

気路に入るのを防止している。

【0223】注入口501は、回転中心から約1cmから20cmのプラットホーム上に配置した。測定用キャピラリーアレイ502は、注入口501から約0.6cmのところまで伸びていた。測定用キャピラリーアレイ503は、注入口501から約1.9cmのところまで伸びていた。測定用キャピラリーアレイ503の長さの限度は、測定用キャピラリー502よりも約20%長く、流出キャピラリー504の長さの限度は、第1測定用キャピラリーアレイ502、または第2測定用キャピラリーアレイ503の長さの限度よりも、少なくとも約20%長い長さである。バラストチャンバー507の位置は、回転中心から約2.8cmのところにあり、キャピラリー接合部506の位置は、回転中心から約3.8cmのところにあり、また、したがって、流出チャンバー505の位置は、回転軸から約5cmのところにある。

【0224】バラストチャンバー507は、注入口501から流出キャピラリー504を通じて流出チャンバー505に流れ込む余分な血液のオーバーフローを含む液流を生じさせるのに充分な、0でない最初の回転速度f1のときに、測定用キャピラリーアレイ502からの液流を防ぐキャピラリー閥門として作用する。キャピラリー接合部506は、注入口501から流出キャピラリー504を通じて流出チャンバー505に流れ込む余分な血液のオーバーフローを含む液流を生じさせるのに充分な、0でない最初の回転速度f1のときに、測定用キャピラリーアレイ503からの液流を防ぐキャピラリー閥門である。これらのキャピラリーの境界線は、2回目の回転速度f2(f2>f1)のときには打ち破られるよう構築されている。

【0225】バラストチャンバー507は、深さ約0.25mm、直径約0.65mmで約5cmの長さで、キャピラリー接合部511に接続しているキャピラリー510と液体によって接続している。捨てバルブ518が、キャピラリー接合部511と結合しているところで、バラストチャンバー507の出口に置かれている。あるいは、キャピラリー510が、液体によって、捨てバルブ515とつながっている。当該実施形態において、捨てバルブを取り除くと、回転速度f2で液流が生じる。捨てバルブ515またはキャピラリー接合部511は、さらに、液体によって、深さ約0.25mm、断面の直径約0.25mmで、約3cmの長さのチャンネル512につながっている。チャンネル512は、回転軸からもっとも遠いところで、分離チャンバー509と、流体的につながっている。

【0226】第2測定用キャピラリーアレイ503は、液体によって、キャピラリー接合部506とつながっていて、回転速度がf2>f1になると打ち破られる。キャピラリー接合部506は、さらに、液体によって、チ

チャンネル508とつながっていて、さらに、分離用チャンバー509に液体によってつながっている。チャンネル508は、約0.25mmの深さで、断面の直径が約0.25mmである。分離用チャンバー509は、深さが約0.75mm、断面の直径が約5mmで、回転中心から約40cmの位置に置かれている。

【0227】分離用チャンバー509は、このチャンバーのもっとも軸側の限界に近いところで、液体によって、流入チャンネル517とつながっている。流入チャンネル517は、深さが約0.25mm、断面の直径が約2.5mmで、約4.3cmから約5cmの長さである。流入チャンネル517は、液体によって、流入チャンネル514とつながっていて、深さ約0.75mm、断面の直径約5mmで、回転中心から約50cmから約80cmのところに置かれている。

【0228】図38から図47に図示したように、このプラットホームを使用するときには、不正確な容量(約25μLの液体)の血液を注入口501に入れる(図38)。血液は、測定用キャビラリーアレイ502と503のそれぞれの中に流れ込み、測定用キャビラリーアレイ502とバラストチャンバー507の間にあるキャビラリー接合部、および測定用キャビラリーアレイ503とキャビラリー接合部506の間で止まる(図39と図40)。また、血液は、流出キャビラリー504に流れ込み、これを満たして、流出チャンバー505とのキャビラリー接合部で止まる。

【0229】45rpmという初回の回転速度f1で、血液は、注入口501から流出キャビラリー504を通って、流出チャンバー505の中に流れ込む(図41と図42)。70rpmという2回目の回転速度f2では、第1測定用キャビラリーアレイ502とバラストチャンバー508の間のキャビラリー接合部が打ち破られて、第1測定用キャビラリーアレイ502からの血液がバラストチャンバー508を満たす(図43)。同様に、2回目の回転速度f2で、キャビラリー接合部506が打ち破られて、第2測定用キャビラリーアレイ503からの血液が、分離用チャンバー509に入ってくる(図44)。都合のよいことに、第2測定用キャビラリーアレイ503中の血液容量は、流入チャンネル517が差し込まれている高さにまで、分離用チャンバー509を満たすには不十分である。

【0230】1300rpmという3回目の回転速度f3で回転させると、分離用チャンバー509の中の血液成分が、赤血球細胞、白血球細胞(すなわち、“軟膜”)、および血漿画分に分離される(図44と図45)。プラットホーム上の位置によって、バラストチャンバーの中で血液成分の分離は行われず、3回目の回転速度f3では、キャビラリー接合部511も、捨てバルブ515も打ち破られることはない。都合のよいことに、分離された血漿は、デカントキャビラリー517ま

では届かない。

【0231】捨てバルブ517を開放するか、または、10 rpmという4回目の回転速度f4で回転させると、バラストチャンバー507から、チャンネル512を通して、分離用チャンバー509の“底”、すなわち、分離用チャンバーのもっとも軸から遠いところへの血液の流れが生じる(図46)。この結果、流入チャンネル517の挿入点と同じ位置まで、分離用チャンバーが一杯になる(図47)。血漿は、流入チャンネル517を通して、デカントチャンバー514に流れ込んで、バラストチャンバー507に含まれている血液と同量になる。流入チャンネル517は、好都合にも、未分画の血液、または全血中0.1-1%以上の血液細胞が混入している血漿の通過が遅くなるような大きさをもっている。

【0232】(実施例5)

#### 混合用アレイ

本発明によって提供され、等量の異なった液体サンプルを混合するために特別に設計されたマイクロシステムプラットホームを図48に図示する。この図には、ディスク11上の一つの測定用アレイ15の配置が示されている。すなわち、このようなアレイを複数、マイクロシステムプラットホームの上に、より好ましくは、複数の使用または複数のアッセイ用のプラットホームを提供するための本発明のディスクの上に適宜配置することができる。

【0233】混合用アレイの構成部分をさらに詳細に図49に示す。本発明のプラットホームのディスク実施形態は、機械加工したアクリルから作られていた。ディスク全体の大きさは、外径約6cm、および内径約0.75cmで、このディスクは、回転装置の軸の上に載せられている。ディスクの厚さは、約0.9mmから約1.5mmまでであった。作業液量は約50μLであった。

【0234】混合用アレイの構成部分は、次のとおりである。プラットホームの表面から約0.5mmの深さをもち、側面の寸法が約1cmから約5cmである注入口601をプラットホーム上に構築し、約5-50μLの容量が入るように設計した。各注入口は、正方形の横断面の対角線の長さが約0.5mmで、注入口601側の末端付近が円くなっている一対の測定用キャビラリー602の一方と、液体によって接続されていた。また、各測定用キャビラリー配列の長さは、全部で約25μLの容量が充分に入るようになっていた。測定用キャビラリー602は、プラットホームの表面から約0.25mmの深さで、測定用キャビラリー602の深さよりも深くなっている曲ったキャビラリー閥門603と液体によってつながっていた。キャビラリー閥門603と、混合用アレイ中のその他の液体成分も、約0.25mmの深さをもち、プラットホーム上を液体が動くことによって排出される空気を換気させる通気路608によって接続されていた。さらに、約0.75mmの深さのキャビラリ

61

一接合部609は、通気路中にあり、液体が通気路に逆流するのを防止していた。

【0235】キャピラリー閥門603は、狭いキャピラリーチャンネル604によって、チャンバー610に液体によってつながっている混合チャンバー605と、液体によって接続していた。チャンバー610は、さらに、混合液体受け入れ用チャンバー606と、液体によってつながっていた。あるいは、キャピラリー604は、捨てバルブ612を含む。キャピラリーチャンネル604は、深さ約0.25mm、断面の直径約0.25mm、また約0.2cmの長さであった。混合チャンバー605は、深さ約0.75mm、断面の直径約2mmで、回転中心から約4cmのところに置かれていた。キャピラリーチャンネル610は、深さ約0.25mm、断面の直径約0.25mm、また約0.2cmから約30cmの長さであった。混合用チャンバー605は、キャピラリーチャンネル604の挿入点とキャピラリーチャンネル610の挿入点とが、混合用チャンバーの反対の端に並置されるように構築されていた。その結果、キャピラリーチャンネル604を通って流れる液体は、混合用チャンバー605の反対側の壁に当たられ、その後、キャピラリーチャンネル610を通って進むことができる。この結果、第1および第2の測定チャンネルからの液体がはっきりと分かるような混合を起こさずに合流することによって生じた、キャピラリーチャンネル604中の層流となった混合液流の中に乱れが生じる。混合用チャンバー605の構造によって生じる乱れは、層流を壊し、キャピラリーチャンネル610を通って、液流が統いて混合液流入チャンバー606の中に流れ込む前に、混合チャンバーの中で混合を起こすのに十分であった。混合液流入チャンバー606は、深さ約0.75mm、断面の直径が約5mmで、回転中心から約1cmから約30cmのところに置かれていた。

【0236】図50から図53に図示したように、このプラットホームを使用するときには、混合すべき各流体を等量（液量1-150μLの範囲）、注入口601に入れた（図50）。液体は、測定用キャピラリーアレイ602のそれぞれの中に流れ込み、キャピラリー閥門603で止まる。

【0237】90rpmの初回の回転速度f1では、各キャピラリーアレイからの液体は、キャピラリー閥門603の中に流れ込み、それを満たした（図51）。捨てバルブ612を含む実施形態において、このバルブが、チャンネル604に液体が流れ込むのを防止した。捨てバルブ612を開放するか、初回回転速度f1で回転させると、液流が、キャピラリー接合部603から、チャンネル604を通り、混合用チャンバー605の中に進んでいった（図52）。主に層流になっている、キャピラリー閥門603またはチャンネル604を通る液流とは対照的に、混合用チャンバー605の中では液流が

62

乱れ、そして、主に、混合チャンバー615の中で混合が起きる。液流は、チャンネル610を通って進み、混合溶液は、混合液流入チャンバー606の中に排出された（図53）。

【0238】（実施例6）

混合用アレイ：第一別法

本発明によって提供され、等量の（図55から60）、または非等量の（図61から図67）異なる液体サンプルを混合するために特別に設計されたマイクロシステムプラットホームのさらに別の実施形態。これらの図では、ディスク11上の一つの測定用アレイ17の配置が示されている。すなわち、このようなアレイを複数、マイクロシステムプラットホームの上に、より好ましくは、複数の使用または複数のアッセイ用のプラットホームを提供するための本発明のディスクの上に適宜配置することができる。

【0239】混合用アレイの構成部分をさらに詳細に図55および20に示す。本発明のプラットホームのディスク実施形態は、機械加工したアクリルから作られている。ディスク全体の大きさは、外径約6cm、および内径約0.75cmで、このディスクは、回転装置の軸の上に載せられている。ディスクの厚さは、約0.9mmから約1.5mmまでであった。作業液量は、各液体の貯蔵容器ごとに約40μLである。

【0240】混合用アレイの構成部分は、次のとおりである。等量液の混合は、図55に図示されており、非等量液については、図62に図示されている。（構成部分は、図55の番号を用いて確認でき、同等の構造物が図62に示されていて、括弧の中に示されている）。それぞれが、混合しようとする液体の組合わせの一方を含む液体貯蔵容器651と652（701と702）が、プラットホーム上に構築されていて、プラットホームの表面から約0.75mmの深さをもち、側面の寸法が約1cmであり、この液体貯蔵容器651と652は、等量の液体（約50μL）が入るように設計されている；

（非等量の液体貯蔵容器701は、約45μLが入るように設計されていて、液体貯蔵容器702は、約5μLが入るように設計されていて、液体貯蔵容器702の容量は、液体貯蔵容器701の容量よりも少ない。）特に、

40 また、さらに、液体貯蔵容器中の液体の粘度が異なり、混合することによって、中間的な粘度の混合液を作ることができる。各液体貯蔵容器は、キャピラリーチャンネル653および654（703および704）によって、キャピラリー接合部655（705）に、液体によって接続している。各キャピラリーチャンネルは、約0.5mmの深さで、断面の直径が約0.5mmで、約5cmの長さである。キャピラリー接合部655（705）は、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、キャピラリー652および653（703および704）の深さよりも深くなっている。あるいは、キャ

63

ピラリー652および653(703および704)は、捨てバルブ662(712)を含む。この捨てバルブの使用は、キャビラリー接合部655(705)に加えて、またはその代わりに用いることができる。

【0241】混合用アレイの液体成分は、約0.25mの深さをもつ、プラットホーム上を液体が動くことによって排出される空気を換気させる通気路660(710)とも接続している。さらに、約0.75mmの深さのキャビラリー接合部661(711)は、通気路中にあり、液体が通気路に逆流するのを防止している。

【0242】キャビラリー接合部655(705)は、狭いキャビラリーチャンネル656(706)によって、チャンバー658(708)に液体によってつながっている混合用チャンバー657(707)と、液体によって接続していた。チャンバー658(708)は、さらに、混合液体受け入れ用チャンバー659(709)に接続している。あるいは、キャビラリー656(706)は、捨てバルブ662(712)を含む。キャビラリーチャンネル656(706)は、深さ約0.25mm、断面の直径約0.5mm以上、また約0.2cmから約30cmの長さである。混合チャンバー657(707)は、深さ約0.25mm、断面の直径約0.75mm以上で、回転中心から約0.2cmから約30cmのところに置かれている。キャビラリーチャンネル658(708)は、深さ約0.5mm、断面の直径約5mm、また約0.2cmから約30cmの長さである。キャビラリーチャンネル656(706)とキャビラリーチャンネル658(708)は、上記実施例5で説明したように、混合用チャンバーとの接続によって相殺することができ、または、混合用チャンバーの中のどこか適当な位置に置くことができる。そして、コリオリの力によって混合を促すことができる。

【0243】キャビラリーチャンネル658(708)は、液体によって、混合液流入チャンバー659(709)とつながっている。混合液流入チャンバー659(709)は、深さ約0.75mm、断面の直径が約5mm以上で、回転中心から約1cmから約30cmのところに置かれている。

【0244】等量を混ぜるときには、図56から図60に図示したように、また、非等量を混ぜるときには、図63から図67に図示したように、このプラットホームを使用するときには、混合すべき各液体の容量を、液体貯蔵容器651と652(701と702)に入れる(図56と図63)。液体は、キャビラリー653および654(703および704)のそれぞれの中に流れ込み、キャビラリー閥門655(705)で止まる。あるいは、混合すべき液体を既に液体貯蔵容器651と652(701と702)の中に入れてある本発明のプラットホームが提供される。これらの実施形態において、使用前に、貯蔵容器から液体が蒸発、湿潤、または、漏

64

出することを防ぐために、キャビラリー653および654(703および704)の中に捨てバルブ712を具備することが好ましい。

【0245】100rpmの初回の回転速度f1では、各キャビラリーからの液体が、キャビラリー接合部655(705)を通り、混合用チャンバー657(707)を通って流れる(図57と図58、および図64と図65)。捨てバルブ712を含む実施形態において、このバルブが、チャンネル653および654(703および704)に液体が流れ込むのを防止する。捨てバルブ712を開放すると、液流が、キャビラリー接合部655(705)から、チャンネル656(706)を通って、混合用チャンバー707の中に進んでいく(図58と図65)。主に層流になっている、キャビラリー閥門655(705)またはチャンネル656(706)を通る液流とは対照的に、混合用チャンバー657(707)の中では液流が乱れ、そのために、主に、混合チャンバー657(707)の中で混合が起きる。液流は、チャンネル658(708)を通って進み、混合溶液が、混合液流入チャンバー659(709)の中に排出される(59と図60、および図66と図67)。

【0246】(実施例7)

混合用アレイ：第二別法

本発明によって提供され、異なった量の液体サンプルを混合して、2種類の液体が異なっていて、一つの分子種の濃度勾配を作るよう特別に設計されたマイクロシステムプラットホームのさらに別の実施形態で、この実施形態は、図68に図示されている。この図では、ディスク11上の一つの測定用アレイ18の配置が示されている。すなわち、このようなアレイを複数、マイクロシステムプラットホームの上に、より好ましくは、複数の使用または複数のアッセイ用のプラットホームを提供するための本発明のディスクの上に適宜配置することができる。

【0247】混合用アレイの構成部分をさらに詳細に69に示す。本発明のプラットホームのディスク実施形態は、機械加工したアクリルから作られている。ディスク全体の大きさは、外径約6cm、および内径約0.75cmで、このディスクは、回転装置の軸の上に載せられている。ディスクの厚さは、約0.9mmから約1.5mmまでであった。作業液量は、各液体の貯蔵容器ごとに約40μLである。

【0248】混合用アレイの構成部分は、次のとおりである。それぞれに、混合しようとする液体の組み合せの一方を入れた流体貯蔵容器801と802は、プラットホーム上に構築されており、プラットホームの表面から約0.75mmの深さをもち、側面の寸法が約1cmであり、また、この液体貯蔵容器801は、約40μLの容量が入るように設計されている、また、流体貯蔵容器802は、約40μLの容量が入るように設計されてい

るが、液体貯蔵容器802の容量は、液体貯蔵容器801の容量とは異なる。特に、および、さらに、液体貯蔵容器801および802は、(貯蔵容器の中の各ポイントにおける液体の断面積に関する)圧力“ヘッド”的変化によって、特定の回転速度における貯蔵容器間で、2つの貯蔵容器から流出する液体の速度が異なるような形になっている。こうして、一つの貯蔵容器からの液体の、混合液中の割合は、回転の最後に貯蔵容器からの液体が完全に混合されると、回転の最初には最大で、最後には最小になって勾配が形成される。勾配は、左の貯蔵容器の溶液の約40%と右の貯蔵容器の溶液の60%から始まり、最後には、割合が逆転する。また、このほかの混合用アレイの等分化構造が、この勾配を保存する方法を提供するはずである。

【0249】各流体貯蔵容器は、キャピラリーチャンネル803および804によって、キャピラリー接合部805に、液体によって接続している。各キャピラリーチャンネルは、深さ約0.5mm、断面の直径が約0.5mmで、約5cmの長さである。キャピラリー接合部805は、プラットホームの表面から約0.75mmの深さで、キャピラリー803および804の深さよりも深くなっている。あるいは、キャピラリー803および804は、捨てバルブ812を含む。この捨てバルブの使用は、キャピラリー接合部805に加えて、またはその代わりに用いることができる。

【0250】混合用アレイの液体成分は、約0.25mmの深さをもち、プラットホーム上を液体が動くことによって排出される空気を換気させる通気路810とも接続している。さらに、約0.75mmの深さのキャピラリー接合部811が通気路中にあって、液体が通気路に逆流するのを防止している。

【0251】キャピラリー接合部805は、狭いキャピラリーチャンネル806によって、混合用チャンバー807に液体によってつながっていて、この混合用チャンバー807は、液体によってチャンネル808に接続しており、さらに、混合液体流入チャンバー809に接続している。あるいは、キャピラリー806は、捨てバルブ812を含む。キャピラリーチャンネル806は、深さ約0.5mm、断面の直径約0.5mm以上、また約0.2cmから約30cmの長さである。混合用チャンバー807は、深さ約0.75mm、断面の直径約0.75mm以上で、回転中心から約0.2cmから約30cmのところに置かれている。キャピラリーチャンネル808は、深さ約0.5mm、断面の直径約5mm、また約0.2cmから約30cmの長さである。キャピラリーチャンネル806とキャピラリーチャンネル808は、上記実施例5で説明したように、混合用チャンバーとの接続によって相殺することができ、または、混合用チャンバーの中のどこか適当な位置に置くことができる。そして、コリオリの力によって混合を促進すること

ができる。

【0252】キャピラリーチャンネル808は、液体によって、混合液流入チャンバー809とつながっている。混合液流入チャンバー809は、深さ約0.75mm、断面の直径が約5mm以上で、回転中心から約1cmから約30cmのところに置かれている。

【0253】図70から図74に図示したように、このプラットホームを使用するときには、混合すべき各液体の容量(液体5-45μLの範囲)を、液体貯蔵容器801と802に入れる(図70)。液体は、キャピラリー803と804のそれぞれの中に流れ込み、キャピラリー接合部805で止まる。あるいは、混合すべき液体を既に液体貯蔵容器801と802の中に入れてある本発明のプラットホームが提供される。これらの実施形態において、使用前に、貯蔵容器から液体が蒸発、湿潤、または、漏出することを防ぐために、キャピラリー803と804の中に実施形態捨てバルブ812を具備することが好ましい。

【0254】100rpmの初回の回転速度f1では、各キャピラリーからの液体が、キャピラリー接合部805を通り、混合用チャンバー807を通って流れる(図71と図72)。捨てバルブ812を含む実施形態において、このバルブが、チャンネル803と804に液体が流れ込むのを防止する。捨てバルブ812を開放すると、液流が、キャピラリー接合部805から、チャンネル806を通って、混合用チャンバー807の中に進んでいく(図73)。主に層流になっている、キャピラリー閑門805またはチャンネル806を通る液流とは対照的に、混合用チャンバー807の中では液流が乱れ、そのために、主に、混合チャンバー807の中で混合が起きる。液流は、チャンネル808を通り進み、混合溶液が、混合液流入チャンバー809の中に排出される(図73および図74)。

【0255】(実施例8)

#### 免疫測定法

本発明によって提供され、特に免疫測定法の実施用に設計されたミクロシステムプラットホーム(microsystems platform)を75に示す。図では、ディスク11上の1つのアッセイアレイ19の配列を示し、多目的または多重アッセイのプラットホームを提供するため、多数のそのようなアレイを本発明のミクロシステムプラットホーム上に、特に好ましくはディスク上に都合よく配置することができる。

【0256】図76に混合アレイの構成部分をより詳細に示す。本発明のプラットホームであるディスクの実施形態は、機械加工されたアクリルから形成した。ディスク全体の寸法は、外半径が約6cm、内半径が約0.75cmであり、そのディスクは回転装置の軸に取り付けられている。ディスクの厚さは約0.9mmから約1.5mmの範囲内である。反応用の作動流体容積は約10

$\mu\text{L}$  であった。

【0257】混合アレイの構成部分は以下のとおりである。プラットホーム表面中に約0.75mの深さ、および約0.5cmの横の長さを有する注入口901がプラットホーム上に構成されており、約 $10\mu\text{L}$ 、 $2\mu\text{L}$ ～ $20\mu\text{L}$ の範囲の容積を収容するよう設計されている。この注入口は、横断面の直径が約0.5mm、深さ約0.75mmを備えた測定キャビラリー902に変更可能に接続されており、この測定キャビラリーの長さは、約 $10\mu\text{L}$ の全容量を含むのに十分であった。測定キャビラリー902はキャビラリー接合部904に変更可能に接続されている。

【0258】さらに、注入口は約0.5mmの横断面直径を備えている流出キャビラリー903に変更可能に接続するよう構成されており、近位端部が注入口901に関して一周する。流出キャビラリーは、流出キャビラリー903の深さより深い約0.75mmのプラットホーム表面中で、深さを備えた流出チャンバー905と変更可能に接続している。さらに、流出チャンバーおよび流体チャンバーの各々は、523のような空気口または空気チャンネルと接続されており、それは約0.25mmの深さを備え、プラットホーム上の流体変動によって排出された空気の通気を可能にする。約0.75mmの深さのキャビラリー接合部524は、空気チャンネルへ流体が流れるを防止するために空気チャンネル中に存在する。

【0259】注入口901は、回転の中心から1.3cmのプラットホーム上に設置されている。測定キャビラリー902は、注入口9015から4.2cm延びている。流出キャビラリー902は、注入口901から約1cm～約20cm延びている。流出キャビラリー903の長さの範囲は、測定キャビラリー902より20%長かった。流出チャンバー905は、回転の中心から約1cm～約20cmの位置にあり、キャビラリー接合部904は回転の中心から5cmの位置にあった。

【0260】キャビラリー接合部904は、キャビラリーチャンネル906と変更可能に接続し、それは順次インキュベーションチャンバー910と接続している。キャビラリーチャンネル906は、約0.5mmの横断面直径を有しており、約1cm延びている。インキュベーションチャンバー910は、プラットホーム表面中に約0.75mmの深さを備えており、その深さはキャビラリーチャンネル906より深い。キャビラリーチャンネル906は、さらにキャビラリー接合部907を介してチャンネル909と変更可能に接続している。接合部を通じて洗浄緩衝液へサンプルの流動が逆流するのを防ぐようにキャビラリー接合部907を構成した。チャンネル909は、約0.5mmの横断面直径を備えており、約5cm延びている。キャビラリー接合部907は、プラットホーム表面中にチャンネル909またはキ

ヤピラリーチャンネル906の深さより深い約0.75mmの深さを備えている。また、インキュベーションチャンバー910は、サンプルの成分に対して特異的な結合種、特に好ましくは抗体を含んでいる。この種は、チャンバーの表面への被覆としてインキュベーションチャンバー910内に都合よく含まれるか、あるいはチャンバー内のビーズまたは他の担体、またはチャンバーの機能する内部表面に付着している。

【0261】さらに、キャビラリー接合部907はプラットホーム表面中に約0.75mmの深さを備え、また回転軸から3.7cmの距離に位置している洗浄緩衝液リザーバー516と変更可能に接続している。

【0262】キャビラリー接合部907は試薬キャビラリー920とさらに変更可能に接続され、それはさらにキャビラリー接合部914と変更可能に接続され、それはさらにチャンネル926と変更可能に接続され、さらにそれは試薬リザーバー917と変更可能に接続された。試薬キャビラリー920は、約0.25mmの横断面直径を備えていており、約1cm延びている。キャビラリー接合部914は、プラットホーム表面中に約0.25mmの深さを備えており、回転軸から約2.7cmの距離に位置する。試薬キャビラリー926は、約0.25mmの横断面直径を備えていており、約0.2cmから約20cm延びている。試薬リザーバー917は、プラットホーム表面中に約0.75mmの深さを備えており、回転軸から約2.3cmの距離に位置する。

【0263】回転軸に最も遠位の場所で、インキュベーションチャンバー910をU字型キャビラリー921に変更可能に接続した。U字型キャビラリー921は、約0.5mmの横断面直径を備えており、約1cm延びている。このキャビラリーは、少なくともインキュベーションチャンバー910の最も軸に近位の領域より回転軸に近位である点までU字型で延びている。インキュベーションチャンバー910に関するU字型チャンネルのこの位置調整は、インキュベーションチャンバー910内へ付加液が流入して、液体が置換され、そこから前記液体が均一に排出されること、すなわち、チャンバー内の第1流体が第2流体と交換されている間にチャンバーから押出されることを保証する。

【0264】このU字型キャビラリーは、さらに廃棄物リザーバー915と流体的に接続している。廃棄物リザーバー915は、プラットホーム表面中に約0.75mmの深さを備えており、回転軸から約4.5～5.7cmの距離に位置している。

【0265】本発明のある実施形態においては、捨てバルブ922は、キャビラリー接合部904およびキャビラリーチャンネル906の交点に、キャビラリー接合部907および洗浄緩衝液キャビラリー908の交点に、または試薬リザーバー918およびキャビラリー接合部919の接合部に位置することができる。

【0266】図77から図84に示したように、このプラットホームにおいて試薬リザーバー916および洗浄リザーバー915の使用はディスクに予め載せられており、特に好ましくは、そのディスクはキャピラリー接合部907および洗浄緩衝液キャピラリー908の交点で、また試薬リザーバー918およびキャピラリー接合部919の交点で捨てバルブ922を含んでいる。不正確な容積の流体(1~150μLの範囲の流体)を注入口901に加えた(図77)。流体は測定キャピラリー902へ入り、測定キャピラリー902とキャピラリー接合部904の間のキャピラリー接合部で停止する(図78および図79)。サンプルが使用者によって充填され、回転速度ゼロで測定キャピラリー902および流出キャピラリー903が満たされた後、45rpmの第1回転速度f1でプラットホームを回転した。

【0267】流出キャピラリー903の端部が測定キャピラリー902の端部よりも回転中心からの距離が大きいため、液体は流出キャピラリー903から流出チャンバー905へ流れる(図80)。過剰なすべての流体が注入口901から排出され、また流出チャンバー905へ排出されるまでプラットホームを回転した。ただし、流体が測定キャピラリー902中に含まれているのは除く(図81)。

【0268】65rpmの第2回転速度f2で、測定キャピラリー902の遠心端のキャピラリー接合部904を乗り越えさせ、測定キャピラリー902からのサンプルがインキュベーションチャンバー910を満たす(図82および83)。サンプルの一部は、インキュベーションチャンバー910中のサンプルレベルまでU字型キャピラリー914に入る(図83)。サンプル中の成分を結合する、すなわち特異的な結合種に特異的に結合する最大飽和度まで十分な時間をかけてそのサンプルをインキュベートした。

【0269】450rpmの第3回転速度f3で、キャピラリー接合部908を乗り越えさせ、リザーバー916からの洗浄緩衝液がキャピラリー909、キャピラリー906からインキュベーションチャンバー910へ流れる。洗浄緩衝液流動は、U字型キャピラリー914からサンプルを廃棄物リザーバー915まで押出す(図84から図86)。好ましくは、洗浄緩衝液流動を可能にするために捨てバルブ922を解放した。

【0270】500rpmの第4の回転速度f4で、キャピラリー接合部919を乗り越えさせ、リザーバー917からの試薬緩衝液をキャピラリー918、キャピラリー920、キャピラリー接合部908、キャピラリー906からインキュベーションチャンバー910まで流した。試薬緩衝液流動は、U字型キャピラリー914から廃棄物リザーバー915まで洗浄緩衝液を押出す(図87から図88)。好ましくは、試薬緩衝液流動を可能にするために捨てバルブ922を解放した。

【0271】試薬緩衝液には、色素体またはインキュベーションチャンバー910内で特異的結合の検出を行う他の顕色剤が含まれていた。アッセイで生じた色素体量と比較して、特異的免疫測定法の範囲を確定した。

#### 【0272】(実施例9)

##### 免疫測定法

実施例8に記述した免疫測定法アレイで使用の固定する抗原に対するニトロセルロースの使用について、以下に説明する。

##### 10 【0273】原理の試験

観覚的な青色サインをニトロセルロース(NC)表面に固定化された3つの構成から成るサンドイッチの形成により開発された。このサンドイッチは、(a)多孔性のNC上に吸着された補足抗TSHモノクローナル抗体(MAB)、(b)TSH抗原、(c)コロイド状の青いラテックス粒子上に被覆された相補性抗TSH MABからなる。捕捉部位で固定化された青色色素の強度が通常の方法において抗原(TSH)濃度とともに増加するので、それにより未知の検体の定量分析方法を提供する。

【0274】補足MABは、10mg/mLの濃度で2μLスポットを加えることによって8μmのNC上に固定化した。これらのスポットは、直径で約1/4"の円に広がる。短時間のインキュベーションの後に、NCの領域表面を1%BSA含有PBS溶液でブロックし、0.1%BSA-PBSで十分な洗浄を行った。その膜は使用前に大気乾燥させた。その後、点状の領域を小さな正方形に切り、グラス試験管へ入れ、50/50ウマ血清/PBS-BSA緩衝液で連続的に希釈したTSHスタンダードの200μL一定分量を入れた。短時間のインキュベーションでNCを湿らせた後、相補性MABでコーティングされた0.309ミクロンの直径の青色ラテックス懸濁液を添加し、固定した。5分間のゆるやかな振盪の後、ディスクを取り出し、PBS-BSA流水の下で洗浄し、乾燥した。目視試験によって、色彩強度がTSH濃度とともに予測されたように異なることを確認した。

【0275】付加された抗体の標識化された群、例えばコロイド金、蛍光性または有色のラテックスビーズは、40 抗体結合および集積を検出するのに使用することができる。

【0276】実験：競合的免疫学的検定法

一価の甲状腺ホルモンサイロキシンの競合アッセイをTSHに対する上述のサンドイッチ分析に類似して、また補足して開発した。抗原は、BSA-T4(12.5mg/mL)の1.5μL容量の添加によって5μmのNC上に固定化し、次いで1%のBSAを含むPBSでブロック化し、最後に0.1%のBSAを含むPBSで洗浄した。抗サイロキシンモノクローナル抗体(MAB)は、受動的吸着によりSeradynel.309μm

71

青色ラテックスビーズ上に固定化した。

【0277】抗体被覆ビーズは、広いホルモン濃度域にわたって、試験管内で緩衝液中のT4とともに短時間インキュベートした。その後、吸着された補足抗原を含んでいる正方形数片のニトロセルロースを試験管に加え10分間インキュベートし、その間にNC上に色素が展開された。その後、少量の緩衝液でその正方形片を洗浄し、色彩強度がT4濃度の作用として視覚的に示された。

【0278】競合アッセイに対し予想した通り、概略的には、単調量が低いT4濃度で青色色彩強度を増すことが明らかになった。色彩強度の変化は低いT4濃度域にわたって生じており、分析において血清標本を約10倍まで希釈することができる事を示している。すなわち、試験につき約 $30\mu\text{L}$ の血清を用い、 $300\mu\text{L}$ まで希釈して、臨床的診断上関心がもたれる範囲にわたって検出可能なシグナル変動を得ることができる。約20分余の全アッセイ時間は最適化なしで確定し、低バックグラウンドおよび高シグナル強度を（最適化なし）得た。これらの結果は、これらの工程が、生物学的混合物のような複合混合物に含まれる少量の抗原を検出するのに有用な抗原濃度および抗体濃度において免疫学的測定法結果が検出可能であることを示している。

【0279】（実施例10）

#### 抵抗性発熱素子の調製

抵抗性発熱素子を本発明のプラットホーム上で以下のようにを調製した。抵抗性発熱素子が要求されるミクロシステムプラットホーム表面上の部分は、抵抗性インクの範囲を越えて、直流(DC)電圧降下がある状態で抵抗性インクを越えて電気を導電するため、導電性インクと電気的に結合している抵抗性インクで印刷された遮蔽板である。スクリーンされる抵抗性インクおよび導電性インクはともに先行技術すでに公知の方法を用いてプリントされた(Gilleo、前掲)。

【0280】簡単に説明すると、図91に示したような導電性インクパターンを加熱安定化されたポリエチレンシート基板(ICI ST505)上にスクリーンし、10分間、110～120°Cで硬化した。その後、硬化された導電性インキパターン上に抵抗性のインクをスクリーンし、その複合物を110～120度でさらに10分間硬化した。一般的に、そのインクは、少なくとも $0.5\text{mm} \times 0.5\text{mm}$ ( $0.25\text{mm}^2$ )の領域を覆う、厚さが約10ミクロンの層で塗られている。しかしながら、3回に及ぶ同一パターンで、同じポリエチレンシートをプリントし、硬化し、リプリントすることによって、より大きな膜厚のフィルムパターンが得られた。これらより厚みのあるフィルムは、抵抗を縮小するとともに、同じ印加電圧で加熱性能を高めることができた。

【0281】場合によっては、ポリマー厚膜は、配電回

72

路を絶縁する誘電体層で覆っている。これは、本発明のプラットホーム上の液体を熱するために使用される抵抗性加熱器の実施例において特に有用である。さらに、この誘電体層はスクリーンプリントイングにより置かれ、その後、 $1000\text{mJ/cm}^2$ で数秒間紫外線を使用して硬化した。

【0282】図91および図92は、加熱安定化されたポリエチレン上にプリントされたスクリーンである回路の一例を示す。回路材料はデュポン(Dupont)5

10 028導電性インクおよびデュポン7082抵抗性インクからなり、抵抗性インクは領域がパターン化されたソリッドバックから、導電性インクはディスク上の明るく細い線状パターンからなる。直流電源への電気的接続は、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21および22と番号付与した。異なる回路素子の耐性は約10～約200オーム( $N=10$ )の範囲であり、回路幾何配列に依存していた。例えば、 $12.1 \pm 1.2$ オーム( $N=10$ )の抵抗を電気接点11と12の間で測定した。別の実施例において、 $1808 \pm 257$ オーム( $N=10$ )の抵抗を電気接点11と22の間で測定した。

【0283】他の実験において、デュポン7082抵抗性インク(400オーム/平方/ミル)をデュポン7102抵抗性インク(20オーム/平方/ミル)に混合した。 $50:50$ (含水重量による)で混合し、その後、スクリーンが図91および図92に示すパターンへプリントされ、電気接点11と12の間で $7.3 \pm 0.6$ オーム( $N=7$ )の抵抗を測定した。別の実施例において、電気接点11と22の間で $272.2 \pm 22.7$ オーム( $N=7$ )の抵抗を測定した。

【0284】さらに抵抗性発熱素子がデュポン7082抵抗性インクで同じ領域上にプリントされ、硬化され、リプリントされ、再硬化され、その抵抗性回路は厚くなり、また、その抵抗は小さくなつた。この実験では、2番目と3番目のプリントが、電気接点11と12の間の抵抗を $679 \pm 86.5$ オーム( $N=8$ )まで小さくした。従つて、インク製剤の適切な選択による抵抗を調整する能力、および抵抗性回路のリプリントにより、最終スクリーン印刷化回路の電気的性質をコントロールすることが可能となる。

【0285】（実施例11）

#### 発熱素子としての抵抗性ポリマー厚膜の使用

実施例10に記述したように、形成された抵抗性ポリマーハード膜素子を介して電位を加える場合、発熱素子としての抵抗性ポリマー厚膜の使用は、熱を生ずる抵抗性ポリマーハード膜の性能に依存する。図93に、ヒーターとして使用される抵抗性ポリマー厚膜素子の性能を示す。抵抗性発熱素子を形成するため伝導性電極をデュポン7082抵抗性インクとデュポン7102抵抗性インクの50:50混合物と結合した場合、図91および図92で

示したパターンの回路がデュポン5028銀ペーストを用いてスクリーン印刷された。図92の電気接点31および33を介して直流(DC)電圧を加え、サーミスタプローブを使用してヒーター表面の温度を測定した。これらの実験は、“乾燥”、すなわち、プラットホーム上で流体を利用しないで抵抗性発熱素子上で実施され、また、静止、すなわち、ディスクが回転することなく行われた。図92は、時間および印加(DC)電圧の作用とともに生じた温度のグラフである。(印加電圧は、2V、3V、4V、5Vおよび6Vであり、最低の定常状態電圧から最も高い定常状態電圧を生じた電圧から、最低値より最高値までを読む)。このグラフは、時間および印加電圧双方の増加につれて生じる最高温度が高くなり、100～150秒の間で最大電圧が定常状態に達し、また、達した最大電圧は約85～90℃だったことを示している。これらのデータを図94で示したグラフに変換したが、定常状態の温度のプロットが、印加(DC)電圧の作用として得られたことを表している。これらの結果は、達した定常状態の温度が、印加電圧の増加につれて放物線型に増加することを示している。

【0286】また、電圧に対する最大定常状態温度依存は、正の温度係数(PTC)インク、デュポン7285インクを用いて上述の実施した実験において検出した。温度に対する電圧依存は、試験した電圧範囲にわたって線状であり、また、印加(DC)電圧は混合された抵抗性インクを用いて得られた結果よりも約10倍高かった。

【0287】これらの結果は、図94においてPTCインクで得られた結果と対比したが、正の温度にコントロールされたインクに対して予測したように、電圧の増加につれて定常状態の温度に達した。その結果は、デュポン7285を使用した図92に示すようなスクリーン印刷された抵抗性発熱素子を用いて得られたPTCインクで得た。

【0288】本発明の抵抗性発熱素子から増大する距離において基板の温度を検出した。図95にこれらの結果を示すが、抵抗性加熱器の1～2mm以内の周囲までディスク温度は下がった。これらの結果は、隣接した加熱器によって制御される加熱作用する隣接した加熱器またはプラットホーム構成部分(捨てバルブのような)のうち1つを活性化することなく抵抗性加熱器を近接して配置することができる事を示す。

【0289】これらの結果は、本発明のミクロシステムプラットホームの形成に適当な合成基板上の抵抗性発熱素子として使用されるべき、本発明の教示によるポリマー厚膜を使用して調製される抵抗性素子の性能を示している。

【0290】(実施例12)

熱で活性化されるバルブを備えた加熱器を有する抵抗性加熱器の使用

実施例10および11で記述したような抵抗性ポリマーハウス膜を用いて調製した抵抗性発熱素子は、熱で活性化されるバルブを活性化するのに有用である。熱で活性化されるバルブには、本明細書に開示された流動性構造のチャンネルまたはキャビラリー内に“ワックス”を付着することにより調製されたバルブが含まれる。

【0291】熱で活性化されるワックスバルブを調製する際に、予め加熱したプラスチック性ピペット内に少量の溶解ワックスを少量吸い上げ、キャビラリーチャンネルにチップが付された場合、チャンネルは毛管作用によって少量の溶解したワックスを上昇させる。ワックスが冷却され、チャンネルまたはキャビラリー内で凝固する場合、ワックスバルブが形成される。ワックスバルブの調製で有用である特定の炭化水素の例としては、単分散のアルカンエイコサン( $T_m=36.8^\circ\text{C}$ )、テトラコサン( $T_m=54.0^\circ\text{C}$ )およびオクトコサン( $T_m=64.5^\circ\text{C}$ )、並びにパラフィン( $T_m=54.4^\circ\text{C}$ )のような多分散系のワックスがある。これらの異なるワックスを使用した実験では、操作しやすいことから、単分散の炭化水素よりもパラフィンが好ましいことがわかった。温度を制御する分配チップの使用によりこの差異を回避でき、ワックス弁として単分散の炭化水素を有利に使用することが可能となった。

【0292】上述のようにワックスバルブを調製した後、ポリエステル基板上に抵抗性ヒーター層を調製し、テープでプラットホーム基板につないだ。加熱器の位置調整は、ワックススラグが十分に溶解されていること、さらに流動が可能な状態であること、再結晶することができないこと、さらに抵抗性ヒーターの位置から下流のチャンネルあるいはキャビラリーを詰まりさせることができないことを確認することが重要である。

【0293】代わりの実施例では、ワックルバルブからなる本発明のチャンネルおよびキャビラリーは、さらに図96および図97に示したように、抵抗性ヒーターから“下流”(すなわちプラットホームの縁により近位のところ)に設定されたワックス再結晶チャンバーからなる。ディスクが組み立てられ回転している際に、再結晶チャンバーへ溶解したワックスが流れ込み、一般的に再結晶チャンバーの壁面に凝固する。そのようなワックスバルブの最適な作動は、ワックスバルブの全範囲、およびワックス再結晶チャンバーの内部の少なくとも25%以上にわたって抵抗性発熱素子が配列されていることを必要とする事がわかった。

【0294】図97は、ワックスバルブ、流動性構造、抵抗性ポリマーハウス膜からなるプラットホームの調製方法を示した図である。図97で示すように、電熱回路は、両面テープでポリカーボネートディスクに接着されたポリエステルフィルム上にプリントされたスクリーンである。本明細書に記述し、図97に示したように、アクリルディスク上に流動性構造を機械加工する。ワックスバ

ルブは、本発明のプラットホームの流動性チャンネルおよびキャビラリーの適切な領域に手で配列した。その後、組み立てるディスクを形成するため、これらの2つの構成部分を両面テープで接着した(図97に示す)。

【0295】さらに、図98では、本発明の流体操作アレイの1つを詳述したものである。実施例10によって調製したスクリーン印刷された導入部は、ワックスバルブがスクリーン印刷された発熱素子で完全に覆われるようにならして、プラットホーム上に配列されており、それは、さらにワックス再結晶チャンバー部分上に延びている。

【0296】図99は、連続的にワックスバルブを開き、流体チャンバーから流体容器へ流体を流动させるために熱で活性化されるワックスバルブをどう使用することができるかについて示している。図99に示す各流体チャンバーへ水溶性染料を充填した。ディスクは、キャビラリー突発 $r_{pm}$ 以上のスピードの約700 $r_{pm}$ で回転した。図は、これらの抵抗性加熱器へのDC10Vの継続的印加がワックスバルブを再閉鎖しないで完全にワックスバルブを溶解するのに十分であることを示している。さらに、これらのワックスバルブのなかの任意の1つのバルブを加熱し融解しても、プラットホーム上で約1~2mm隔てられている隣接したワックスバルブのどのバルブに対しても融解を引き起こすこととはなかった。

#### 【0297】(実施例13)

熱で活性化されるバルブを備えた抵抗性加熱器の使用:  
第1代替例

代わりの実施形態においては、熱で活性化されるバルブとして熱復元可能なポリマーを使用した。この実験では、シートに熱復元可能な管FP301H(3M、ミネアポリス、MN、から入手)をカットし、本発明のミクロシステムプラットホーム上のキャビラリーチャンネルに設置した。このキャビラリーチャンネルは2つの流体チャンバーに分割したが、その内部の大部分は25~50 $\mu L$ の流体を含んでいた。熱復元可能なポリマーは液密バルブとして機能し、第2流体チャンバーまで流体の漏出現象はみられなかった。その後、約100°Cにディスクを熱し、熱復元可能な管が約50%まで収縮することがわかった。また、液体がチャンネルを通って第2の外部流体チャンバーに輸送されたことを確認された。

【0298】これらの結果は、熱復元可能なポリマーが捨てバルブとして有用であることを示している。ワックスバルブと比較した場合、このタイプのバルブの特にすぐれた点は、ポリマーシートが、捨てバルブ部位から下流のチャンネルまたは任意のミクロ流体工学構造のいずれもほとんど目詰まりさせることなく、チャンネルにより保持される肉眼的物体であるということである。

#### 【0299】(実施例14)

熱で活性化されるバルブを備えた抵抗性加熱器の使用:  
第2代替例

捨てバルブとしての抵抗性加熱器自身の使用について実証した。十分な電圧が抵抗性加熱器へ印加された場合、本発明の抵抗性加熱器の一定の構成は、プラットホームの基板を溶解することが可能であることがわかった。この実験では、図92に示した加熱器を介して直流(DC)15Vを印加した。この電圧で、1秒より後に、抵抗素子自身内の、一般にその中心に、1mm<sup>2</sup>の面積を有する孔が形成された。これらの結果は、捨てバルブとして加熱器を使用することができることを示している。

- 10 この実施形態では、調製されたチャンバーから成るプラットホームを回転中心からの半径Rで終結するチャンネルに接続した。その後、チャンネルのこの末端部をチャンネル終結点よりちょうど下流に配列された電熱回路に結合する。別の流体工学ディスクを、第1チャンネルのまさに同じ終結点に配列されたチャンネルを備えて調製し、その後、第2チャンネルの開始点がちょうど抵抗素子の下流に配列されるように、この電熱回路に結合した。プラットホーム層をともに結合した後に、抵抗素子はプラットホームの異なる層の中の2つのチャンネル間で配列され、その結果、抵抗素子を介しての加熱が2つのチャンネルを結合し、プラットホームの異なる層で1つのチャンバーから他のチャンバーまで流体が流动できるようにする。

#### 【0300】(実施例15)

流体を熱する抵抗性加熱器の使用

- さらに、本発明の抵抗性加熱器は、本発明のプラットホームのインキュベーションチャンバーまたは他のミクロ流体工学構成部分内の流体を加熱するために用いる。図92で示したように、形成された抵抗性加熱器中の接点31と接点33の間に直流40Vの電圧を印加し、約65 $\mu L$ の水を含んでいる流体チャンバーがそこで熱接触された。さらに水の温度をモニターするために流体チャンバーにサーミスタを設置し、プラットホームを約500 $r_{pm}$ で回転した。その結果を図100に示す。定常状態温度が約200秒後に得られた。約500秒後、プラットホームの回転は継続したまま、加熱器は切った。図100に示した結果は、本発明の抵抗性発熱素子が約50°Cまでこの水サンプルを加熱することができ、約10分間この温度が保持できたことを示しており、しかも、回転するプラットホームの対流冷却が抵抗性加熱器の停止後1~2分以内に周囲温度まで温度を下げることがわかった。

【0301】さらに、この実験は、抵抗性発熱素子を継続して活性化することにより、回転するプラットホーム内で温度を急速に循環することができることも示している。

#### 【0302】(実施例16)

感温素子としての抵抗性加熱器の使用

- スクリーン印刷PTCインクが他のインクより温度による抵抗に大きな変化を示すので、これらのインクをスク

リーン印刷回路上の温度を測定するのに使用することができる。

【0303】この実施形態では、温度検出装置を抵抗性発熱素子と同様にスクリーン印刷するが、これは熱を発生するために素子に電圧を印加するというよりはむしろ、加熱した結果、抵抗が増加したかどうかを検出するために素子の抵抗率をサンプリングするものである。ある適用においては、加熱器および温度検出装置の両方として抵抗性発熱素子自身が使用できた。この使用においては、電熱回路は、定電圧および（僅かな）定電流モード間で切り替わる外部回路につなぐ。定電圧モードでは素子が熱くなり、定電流モードでは電圧降下が測定され、それにより温度検出する。

【0304】別の適用においては、抵抗性発熱素子に対して一部分上にPTCインクをスクリーン印刷する。伝導性導入部の異なるセットを使用して、抵抗性加熱器およびPTCインク／感温部素子を外部回路に接続し、外部回路は抵抗性発熱素子に電圧を送り、感温素子へ僅かな定電流を送る。PTCインク成分中の電圧降下を測定することによって、抵抗素子の温度を推測する。これらの2つの回路の調整を提供することができたので、感温部を抵抗性発熱素子の温度を制御するのに利用できる。

【0305】前述の開示は、本発明のある特定の実施形態を強調したものであり、その開示の変更または代替均等物はすべて本発明の意図および範囲内にあると理解するものである。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図2】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図3】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図4】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体を示す。

【図5】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図6】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図7】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図8】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体を示す。

【図9】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図10】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図11】実施例1に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図12】実施例1に記載される微量システムプラット

10 【図17】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図18】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図19】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図20】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図21】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

20 【図22】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図23】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図24】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図25】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図26】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

30 【図27】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図28】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図29】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図30】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図31】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

40 【図32】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図33】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図34】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図35】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図36】実施例4に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

50 【図37】実施例4に記載される微量システムプラット

#### ホームのミクロ流

【図13】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図14】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図15】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図16】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

10 【図17】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図18】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図19】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図20】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図21】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

20 【図22】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図23】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図24】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図25】実施例2に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図26】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

30 【図27】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図28】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図29】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図30】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図31】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

40 【図32】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図33】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図34】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

50 【図35】実施例3に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図36】実施例4に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図37】実施例4に記載される微量システムプラット



81

ホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図8 8】実施例9に記載される微量システムプラットホームのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図8 9】図8 9は、実施例8に記載される微量システムプラットホームの複数の混合チャンバーのミクロ流体工学アレイを図示する。

【図9 0】図9 0は、本発明の電気的スピンドルを図示する。

【図9 1】図9 1は、実施例10に記載されるとおりの抵抗加熱要素のスクリーン印刷を図示する。

【図9 2】図9 2は、実施例10に記載されるとおりの抵抗加熱要素のスクリーン印刷を図示する。

【図9 3】図9 3は、実施例10に記載されるとおりの抵抗加熱要素を用いた様々な電圧で作成された温度の時間依存性を示すグラフを図示する。

【図9 4】図9 4は、実施例10に記載されるとおりの抵抗加熱要素を用いた様々な電圧で作成された温度の電圧依存性を示すグラフを図示する。

【図9 5】図9 5は、実施例10に記載されるとおりの

82

抵抗加熱要素を用いた加熱における距離依存性を示すグラフを図示する。

【図9 6】図9 6は、実施例11に記載されるとおりのワックス弁に連絡した抵抗加熱要素のスクリーン印刷を図示する。

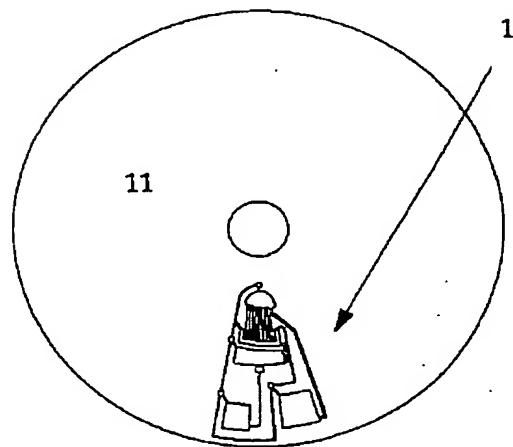
【図9 7】図9 7は、実施例11に記載されるとおりのワックス弁に連絡した抵抗加熱要素のスクリーン印刷を図示する。

【図9 8】図9 8は、実施例11に記載されるとおりのワックス弁に連絡した抵抗加熱要素のスクリーン印刷を図示する。

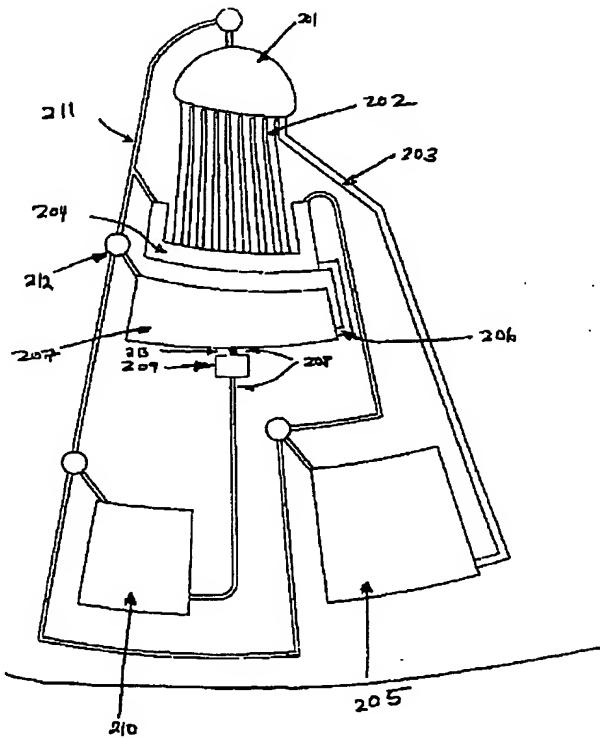
【図9 9】図9 9は、実施例11に記載されるとおりのミクロ流体工学アレイでのワックス弁を融解させ、そして流体を制御するスクリーン印刷した抵抗加熱要素の使用法を図示する。

【図1 00】図1 00は、実施例15に記載されるとおりのスクリーン印刷した抵抗加熱要素を使用して温度を循環させることができることを示すグラフである。

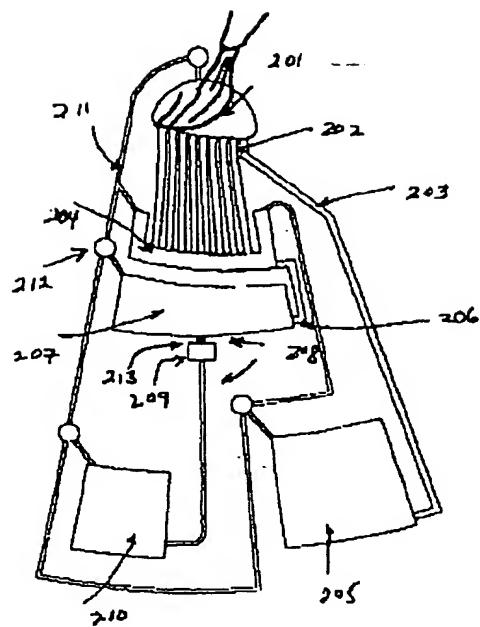
【図1】



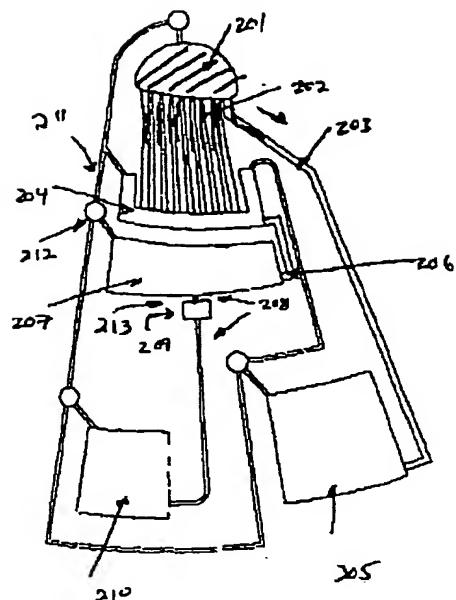
【図2】



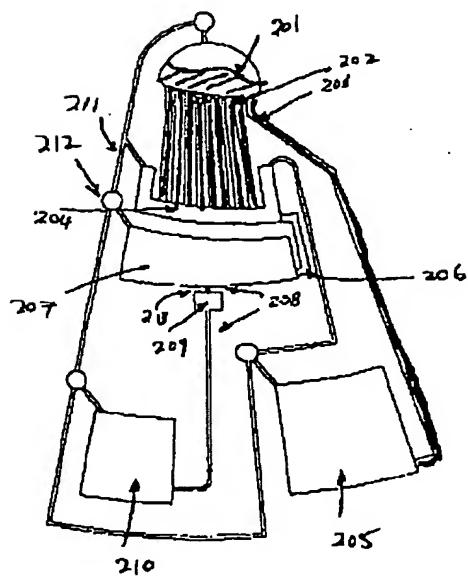
【図3】



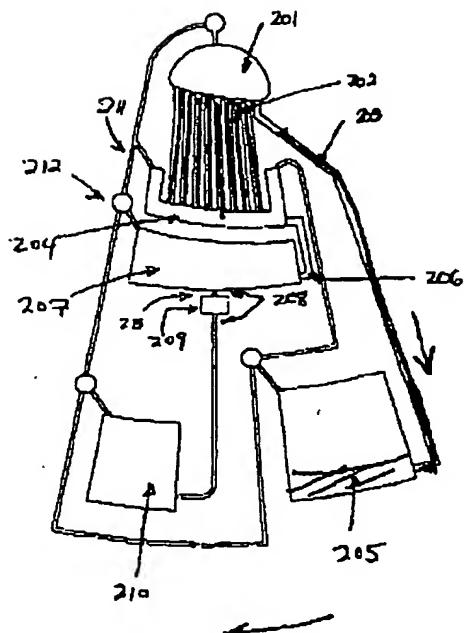
【図4】



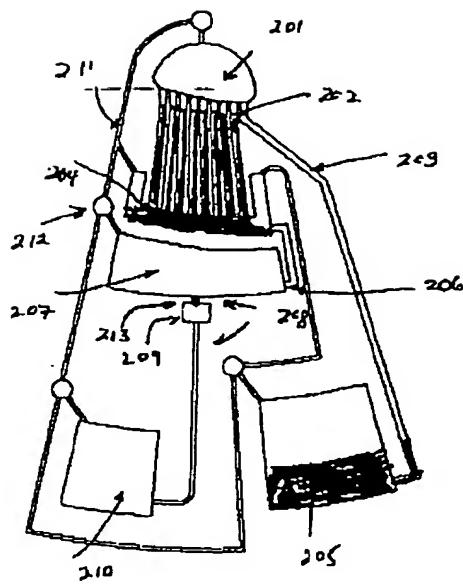
【図5】



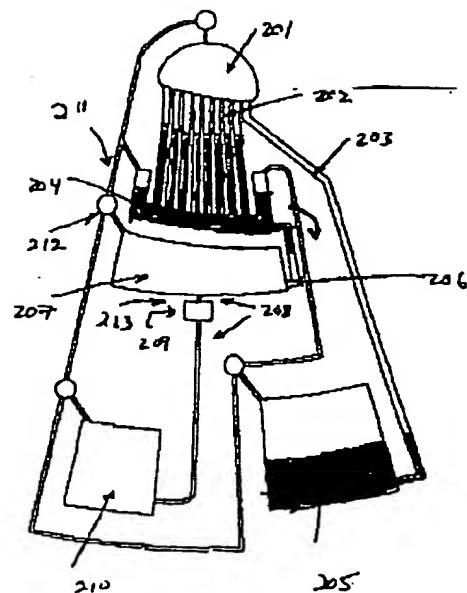
【図6】



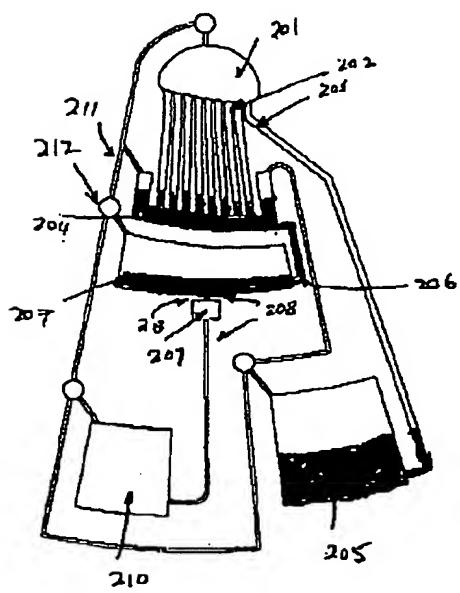
【図7】



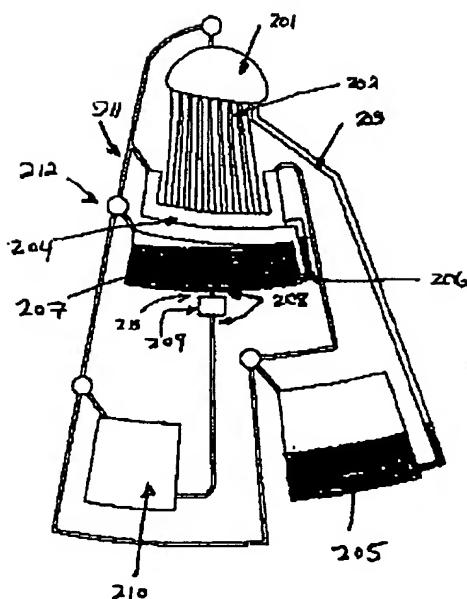
【図8】



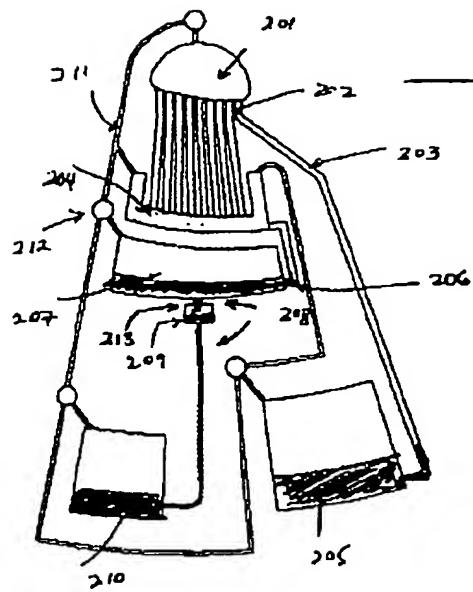
【図9】



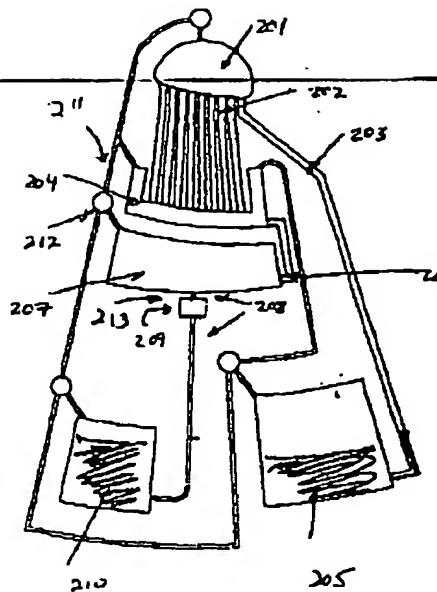
【図10】



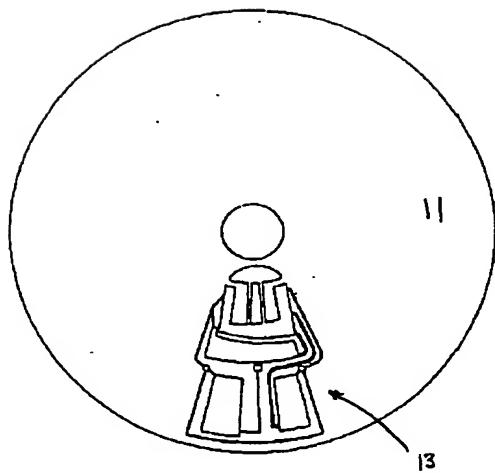
【図11】



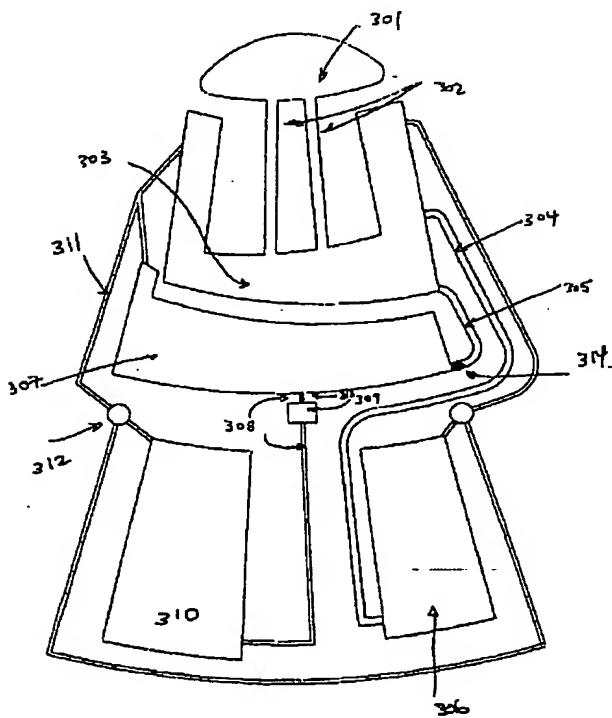
【図12】



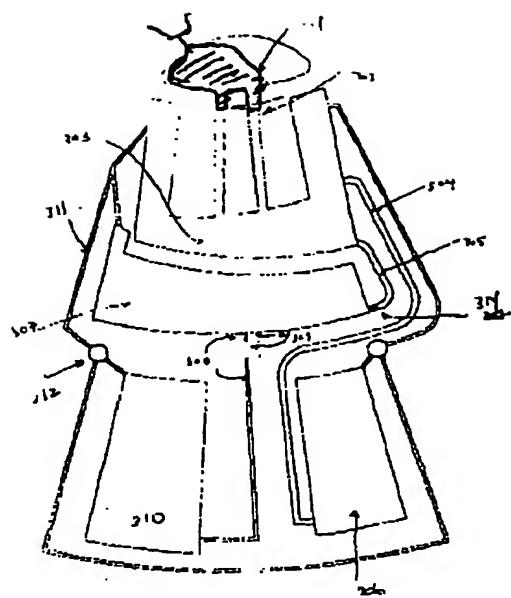
【図13】



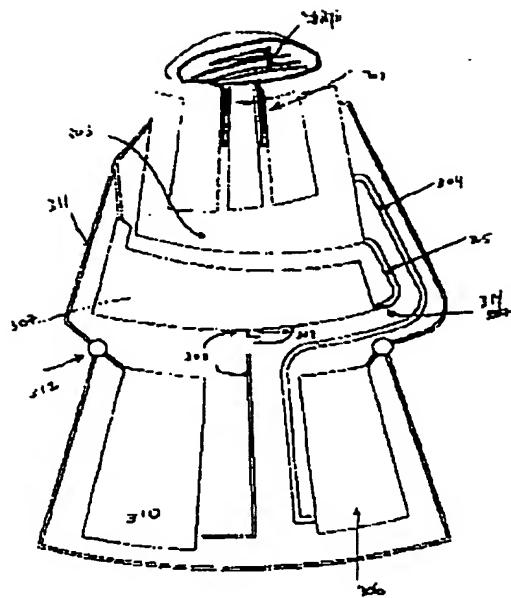
【図14】



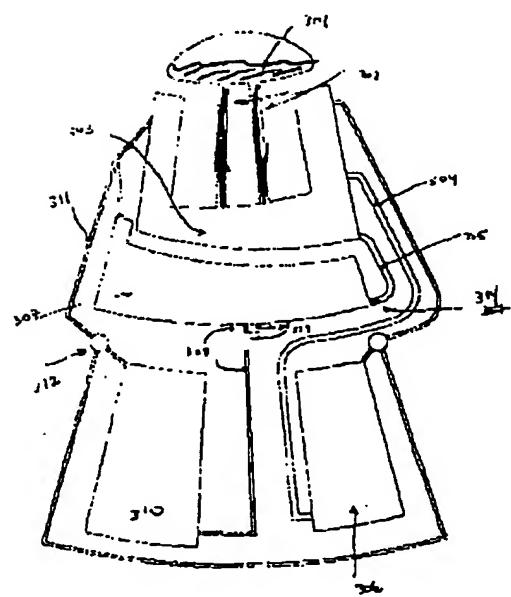
【図15】



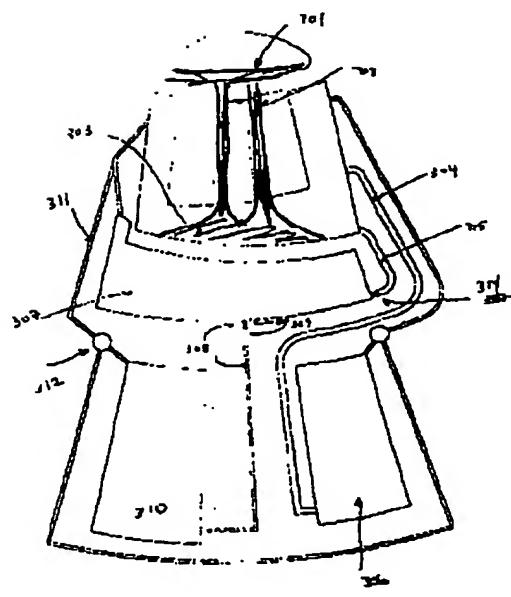
【図16】



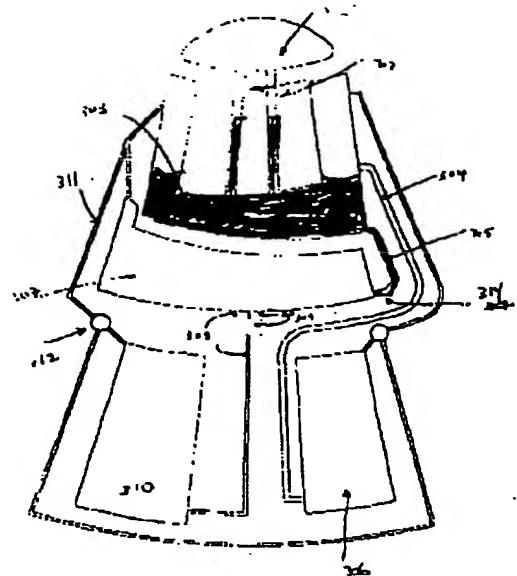
【図17】



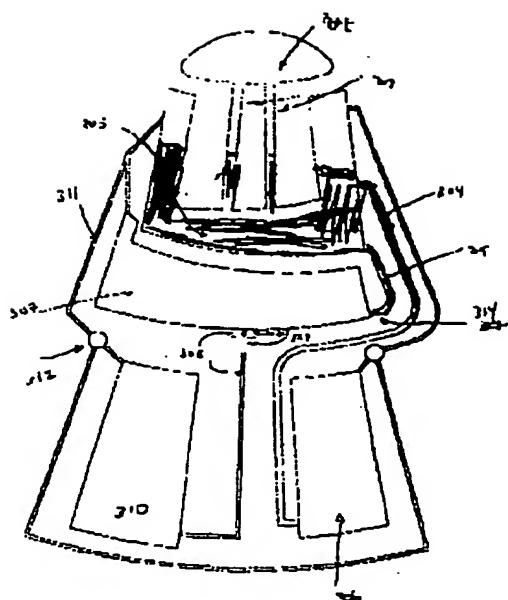
【図18】



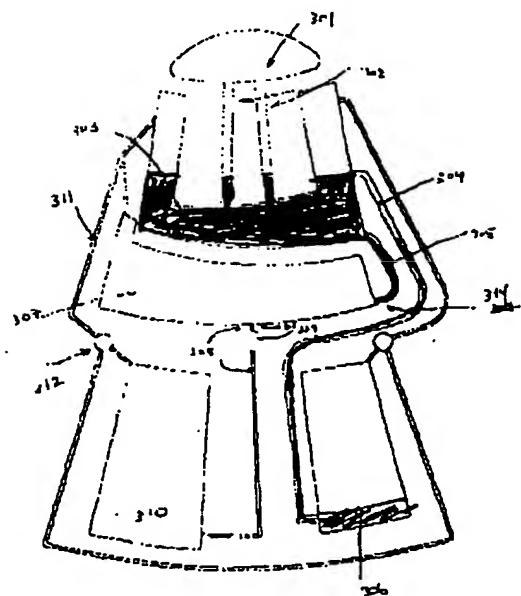
【図19】



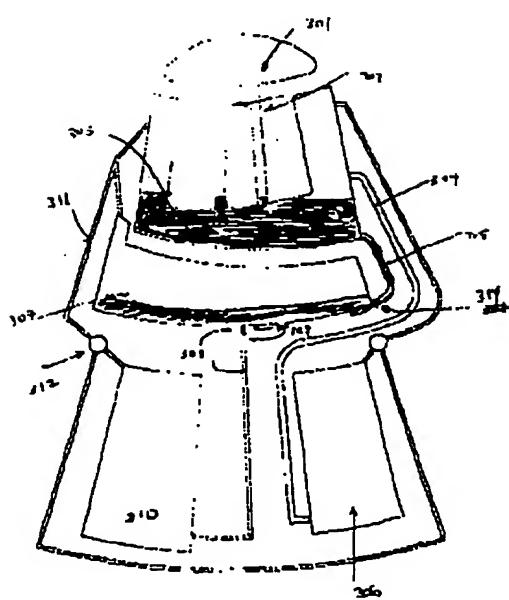
【図20】



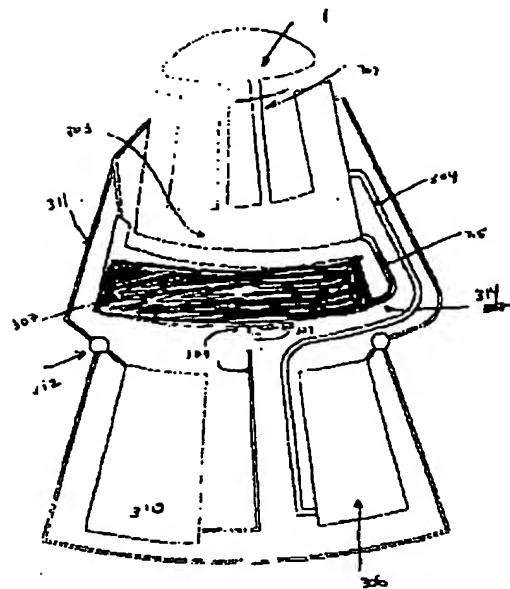
【図21】



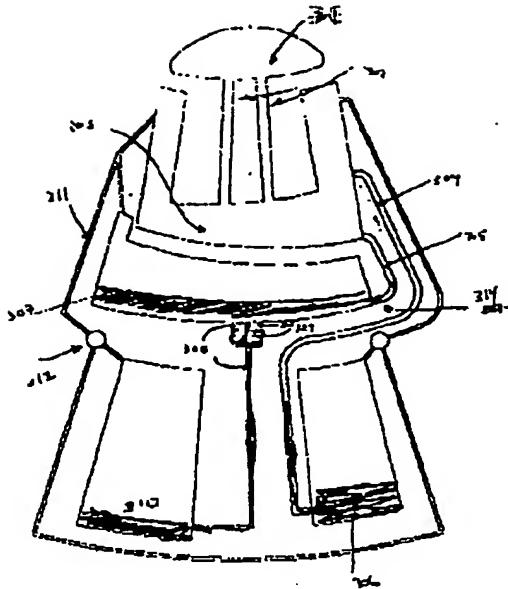
【図22】



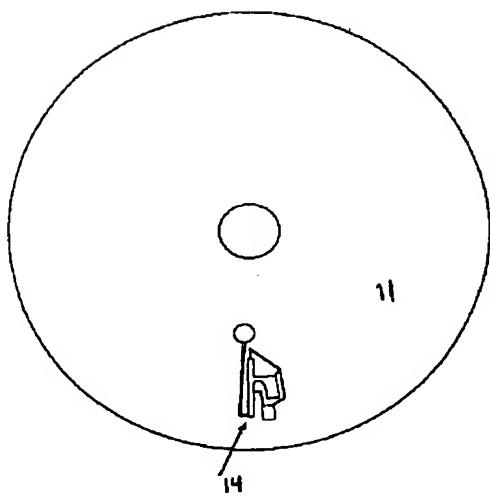
[图 23]



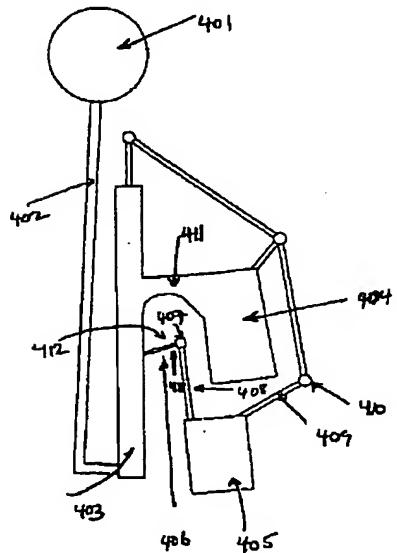
【図24】



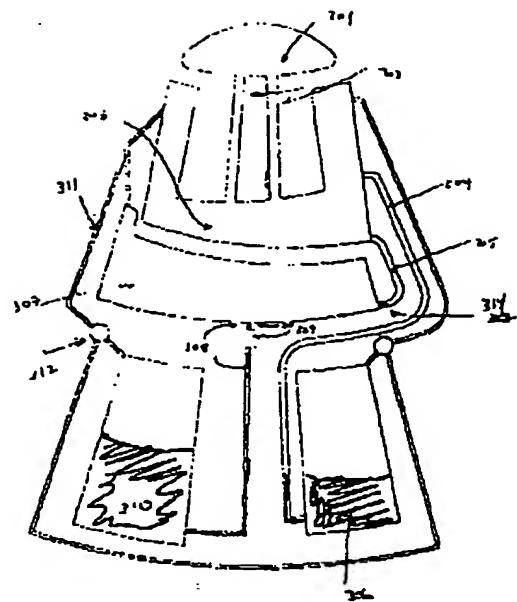
【図26】



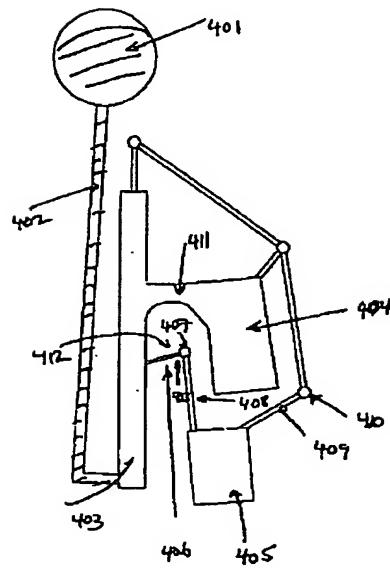
[図27]



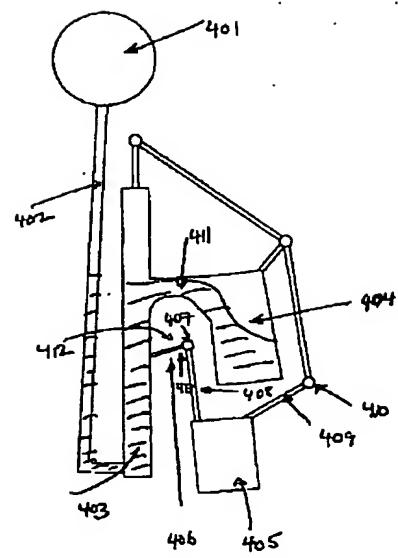
【図25】



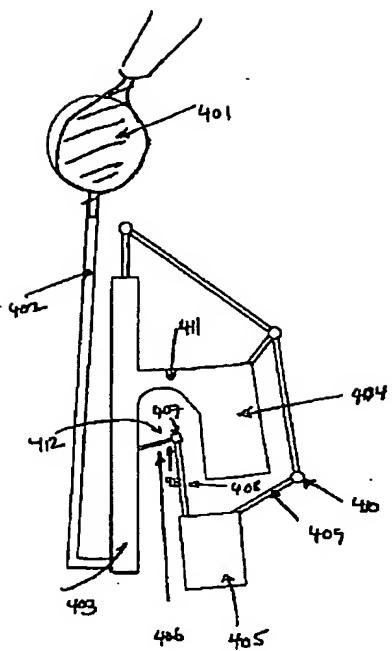
【図29】



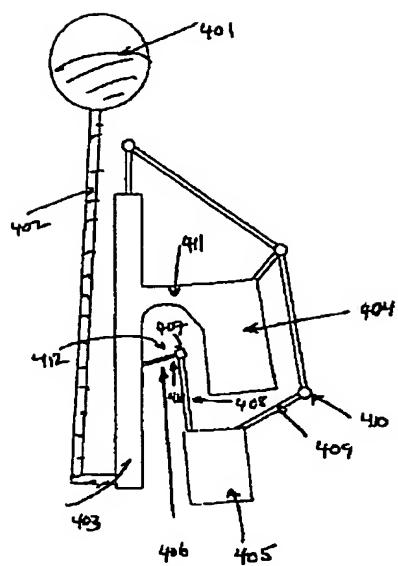
【図32】



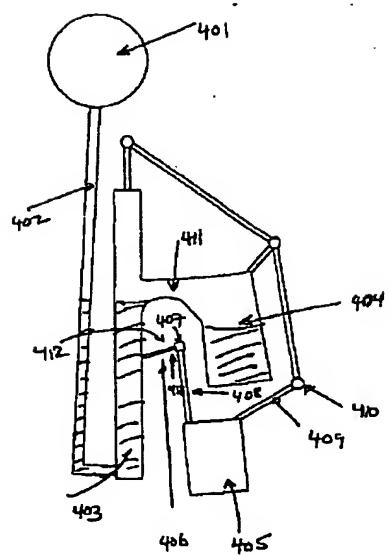
【図28】



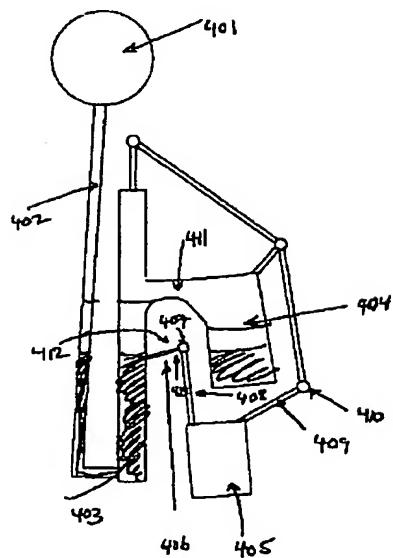
【図30】



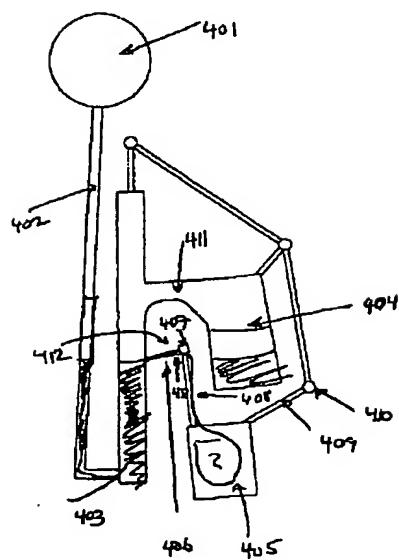
【図33】



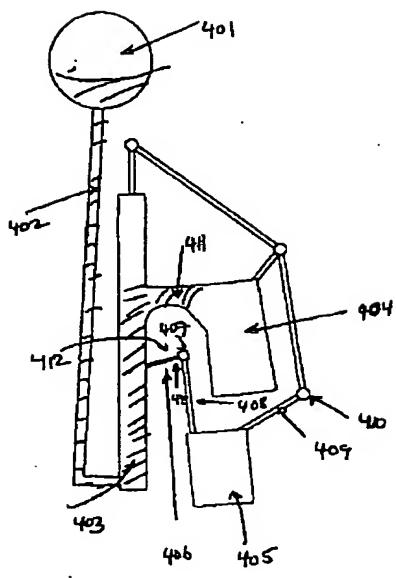
【図34】



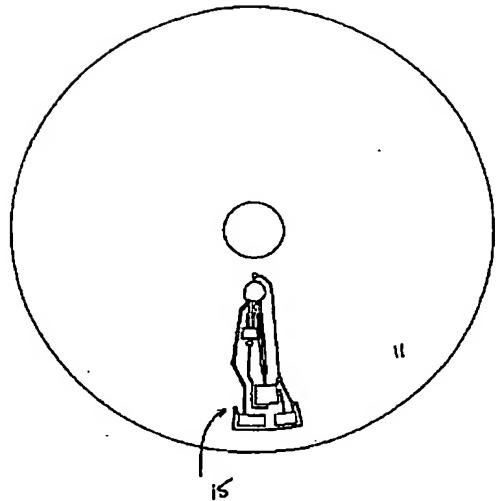
【図35】



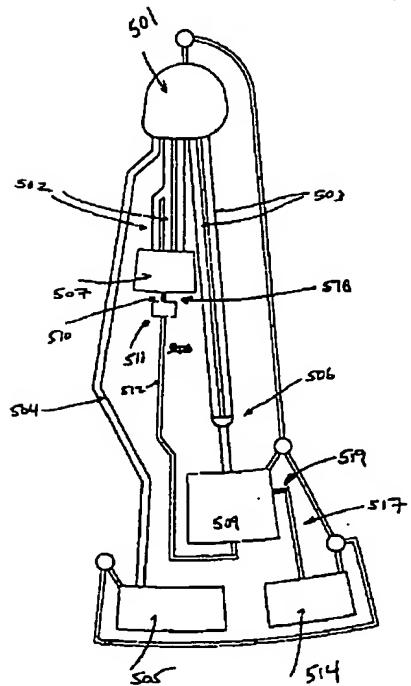
【図31】



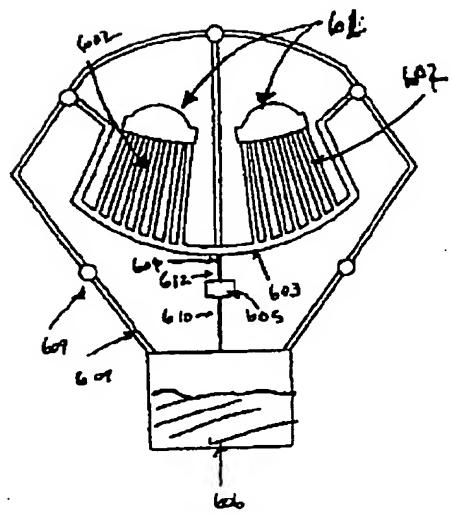
【図36】



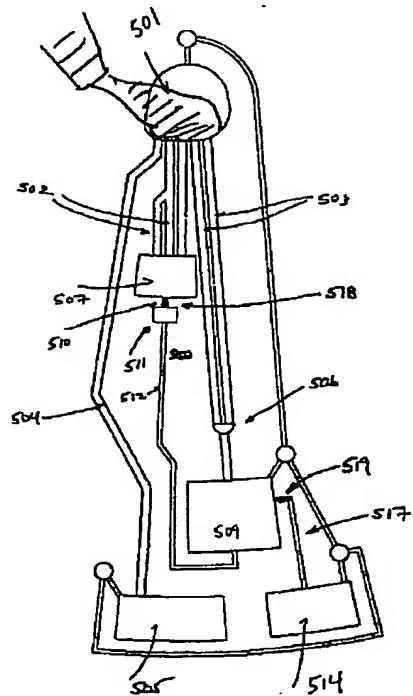
【図37】



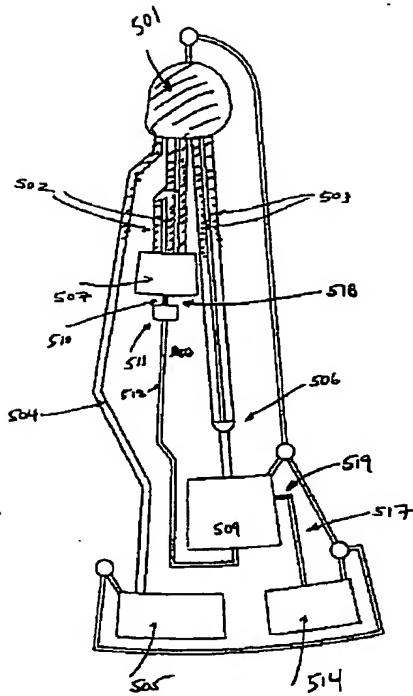
【図53】



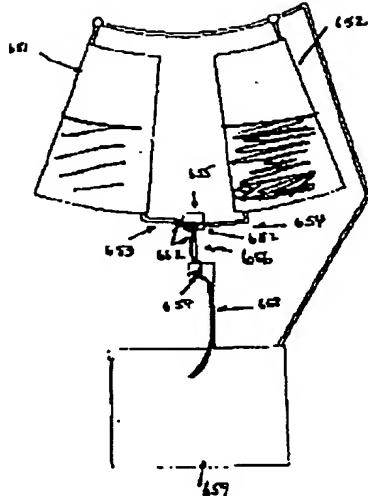
[图38]



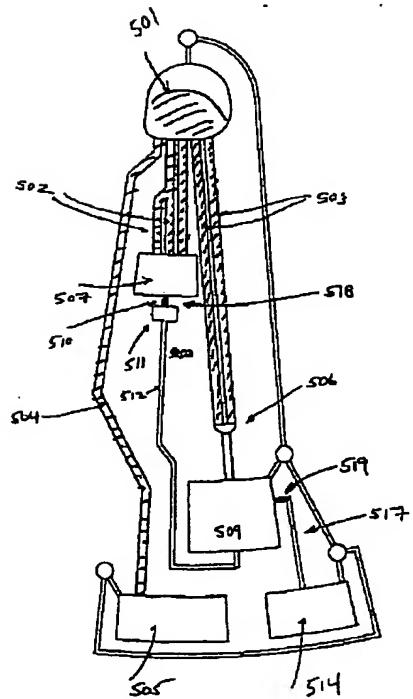
[图39]



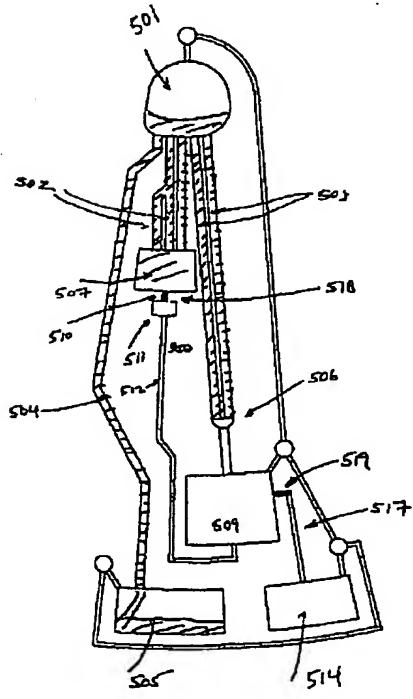
[图 58]



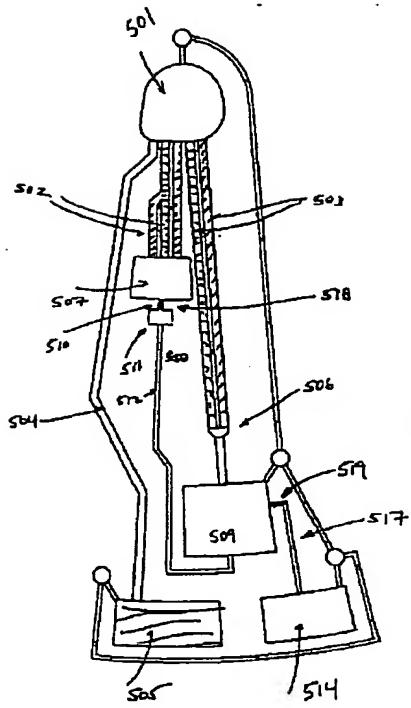
【図40】



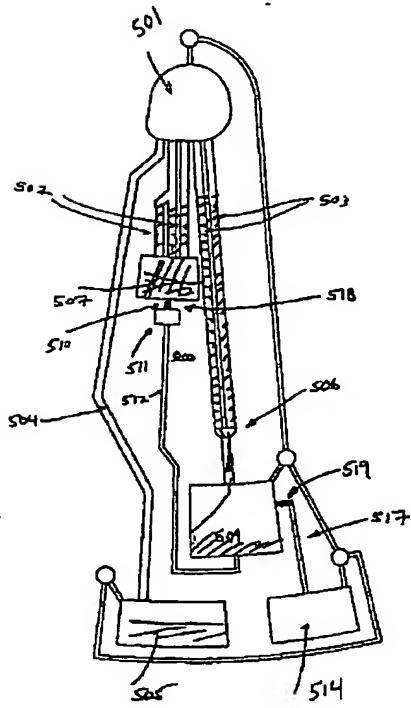
[図4-1]



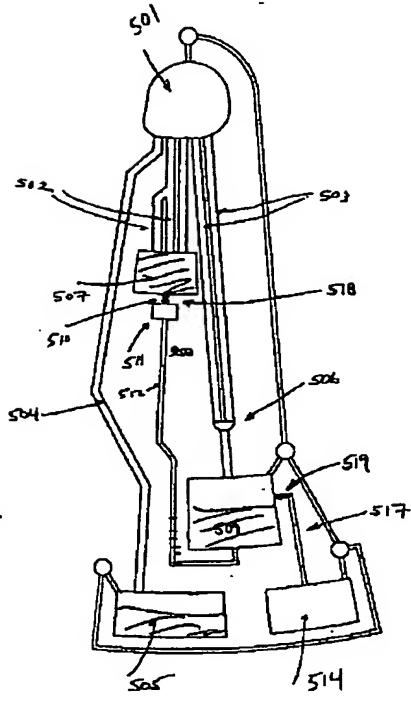
【図42】



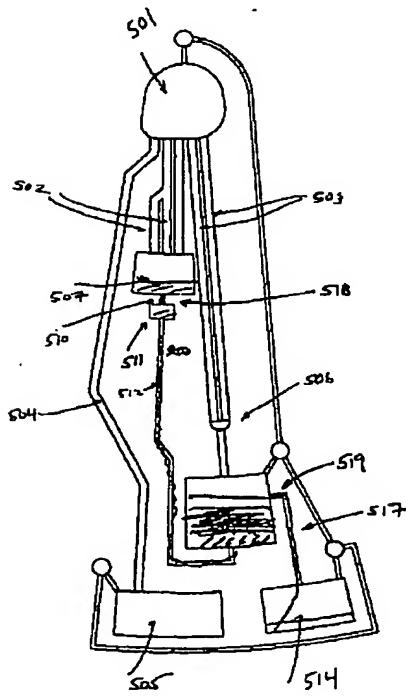
【図43】



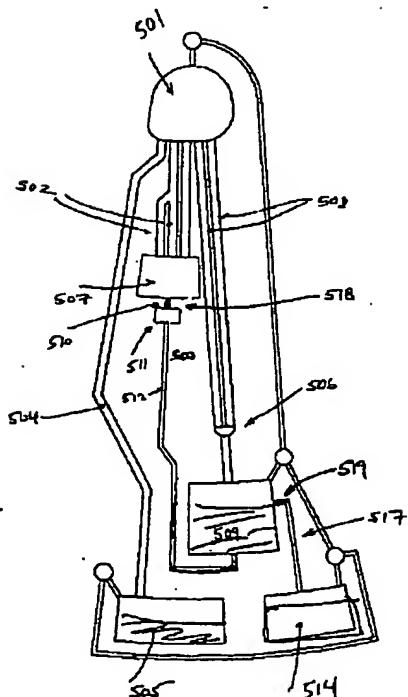
【図44】



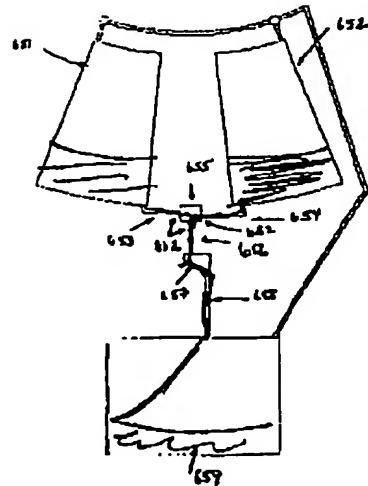
【図46】



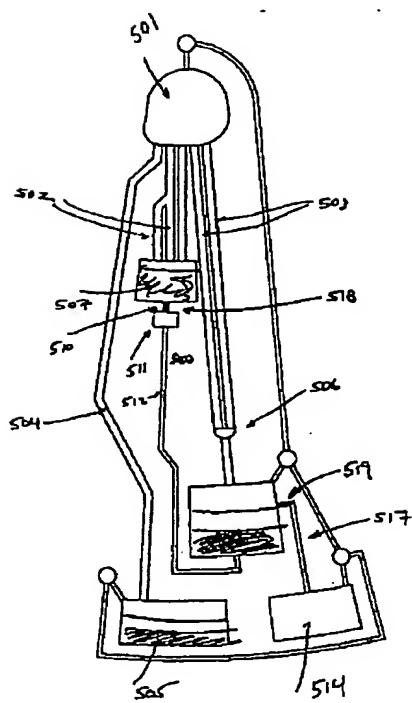
【図47】



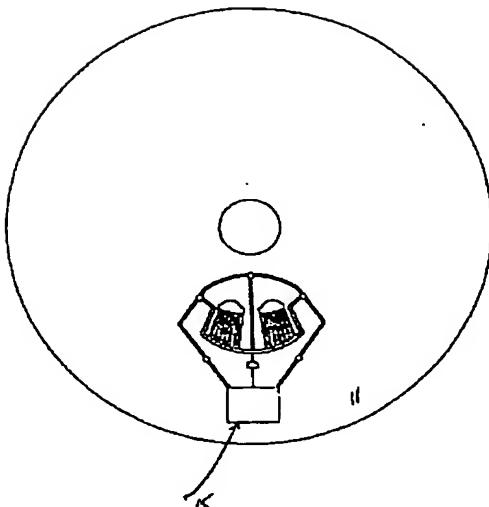
【図59】



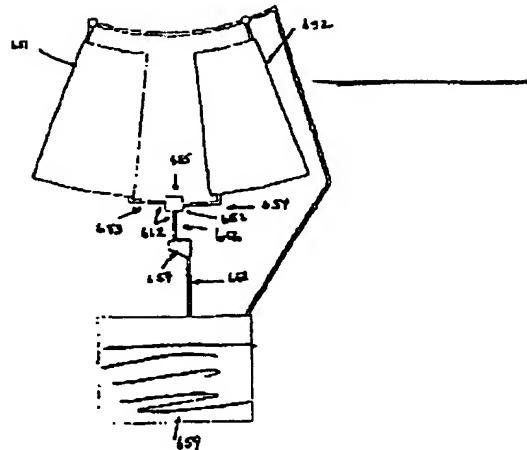
〔図45〕



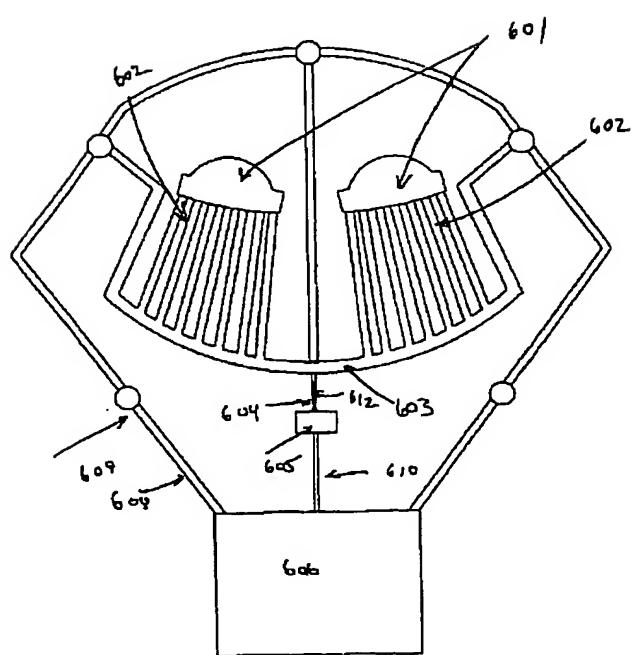
[図48]



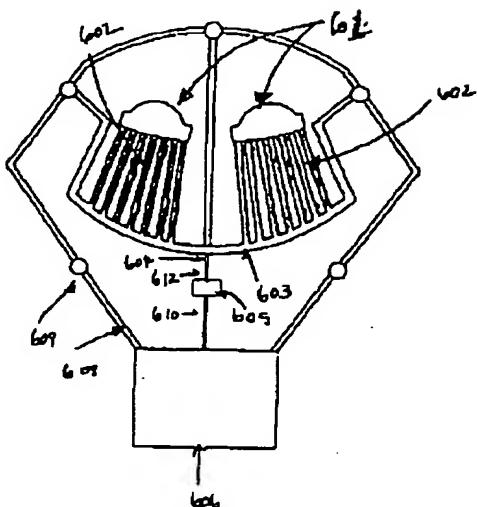
〔図60〕



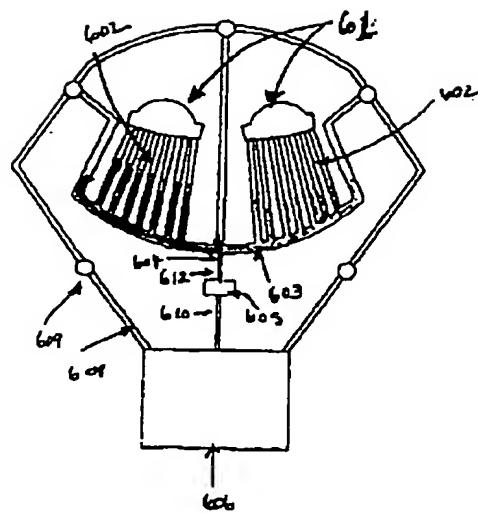
[図49]



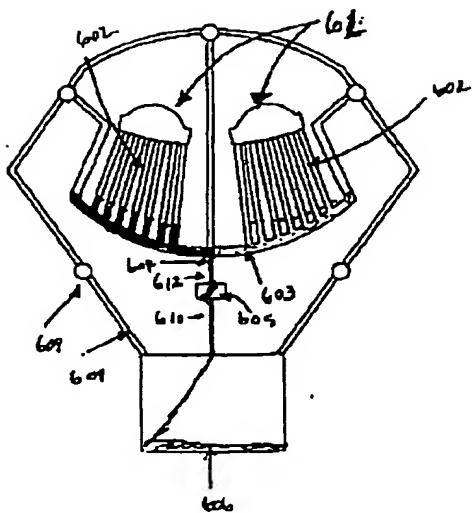
[図50]



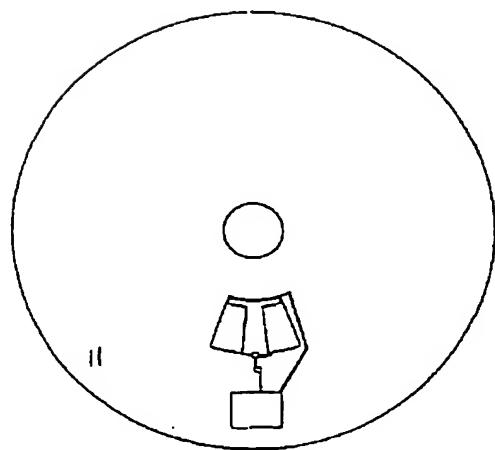
【図51】



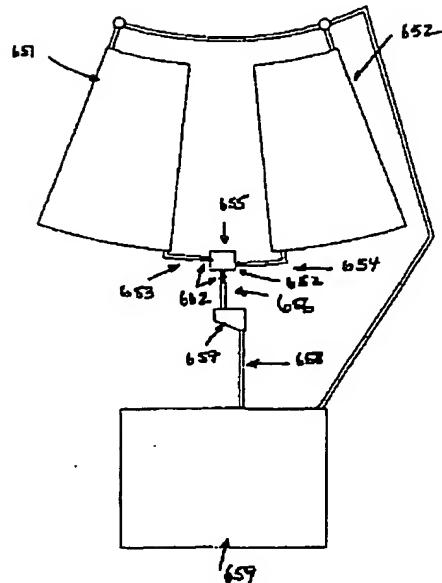
【図52】



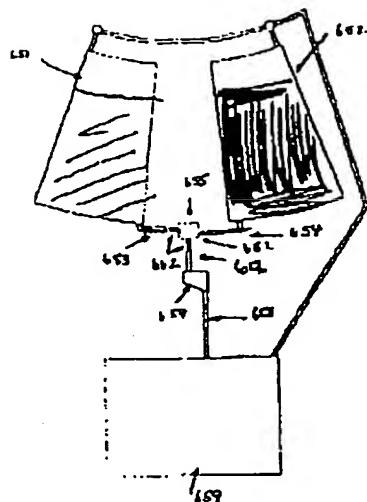
【図54】



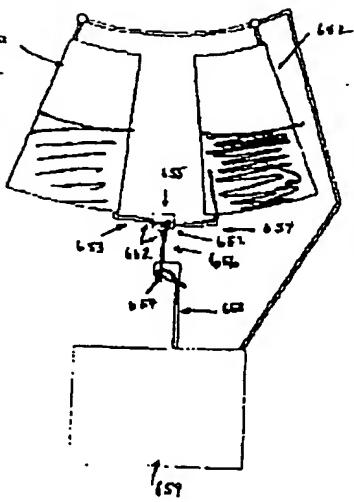
【図55】



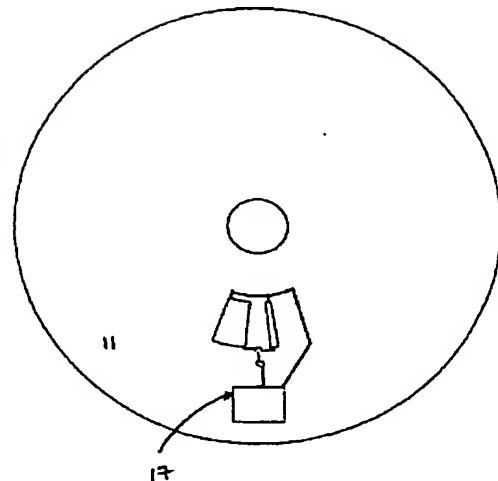
【図56】



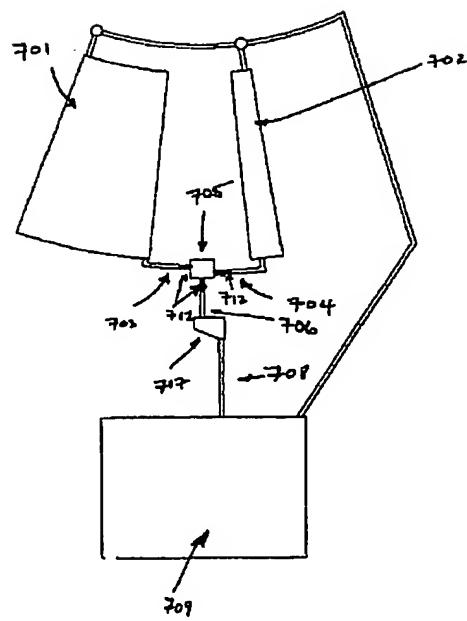
【図57】



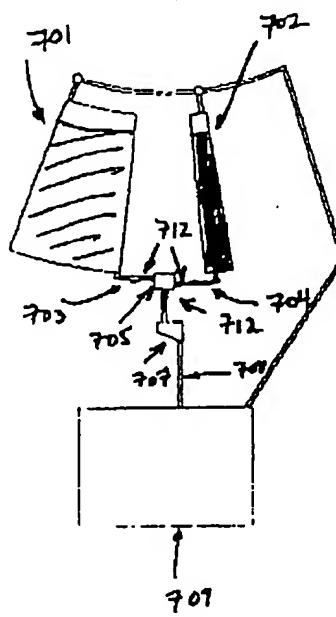
【図61】



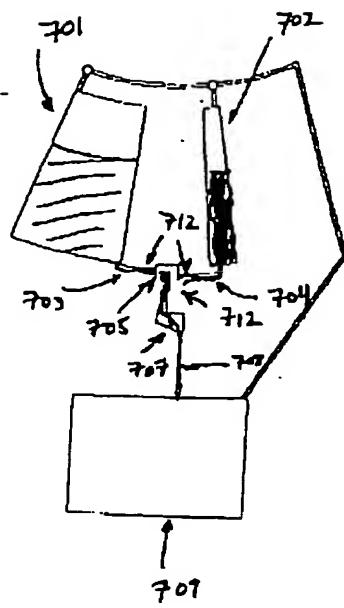
【図62】



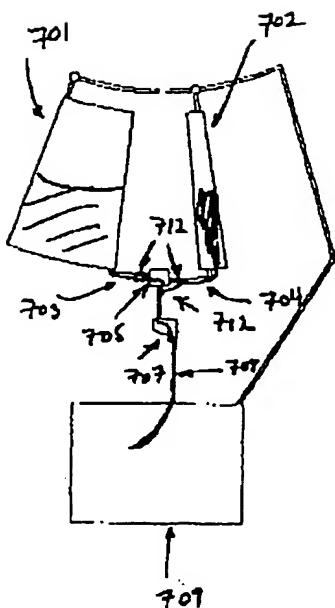
【図63】



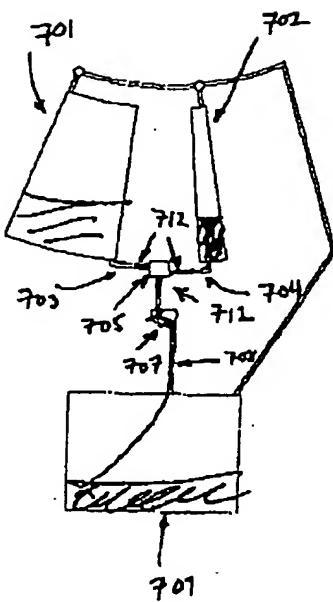
[图 64]



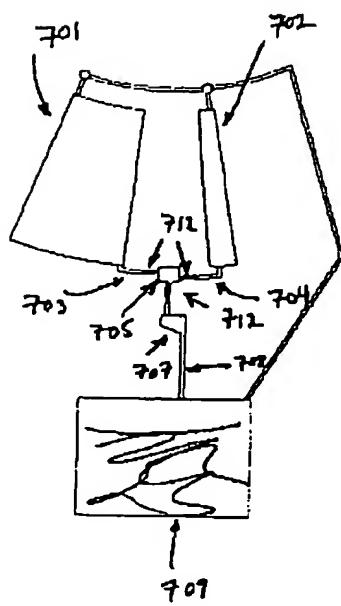
[图 65]



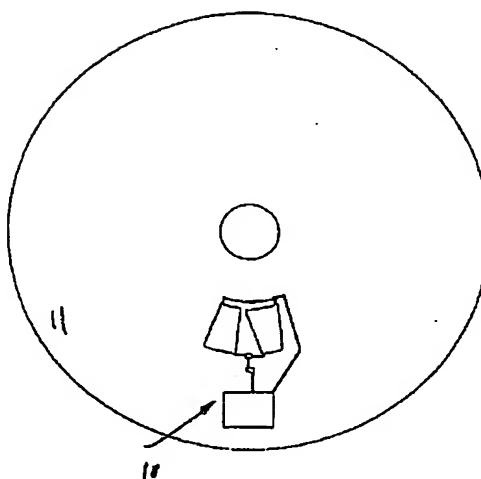
[图 66]



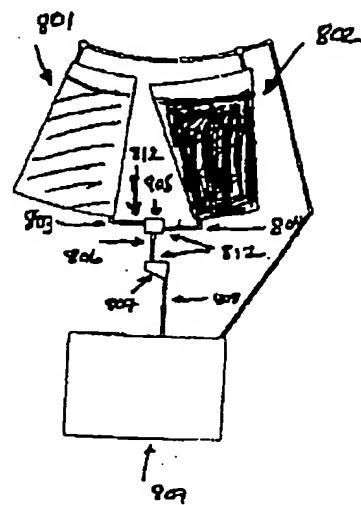
[図67]



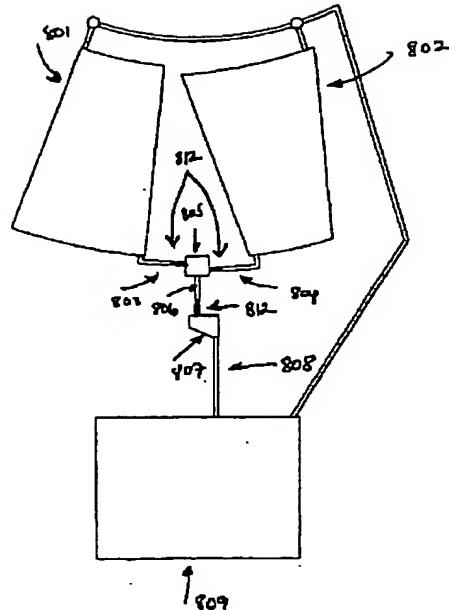
【図68】



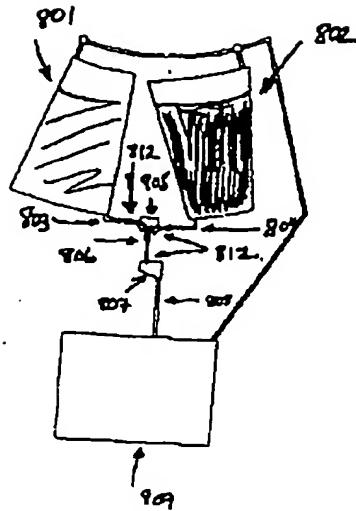
【図70】



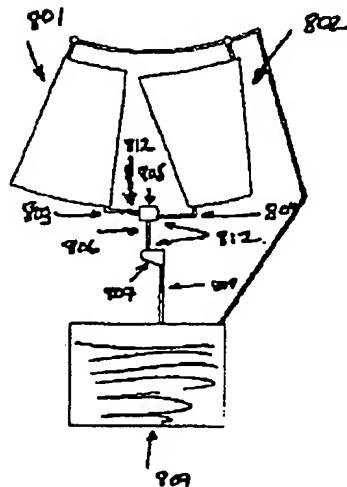
【図69】



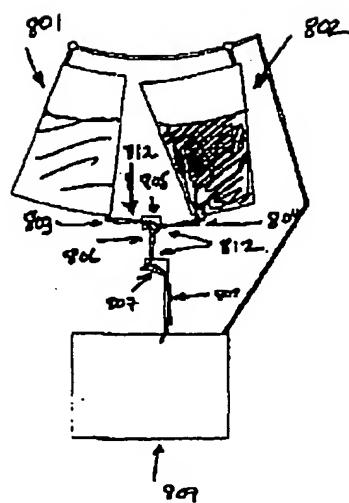
【図71】



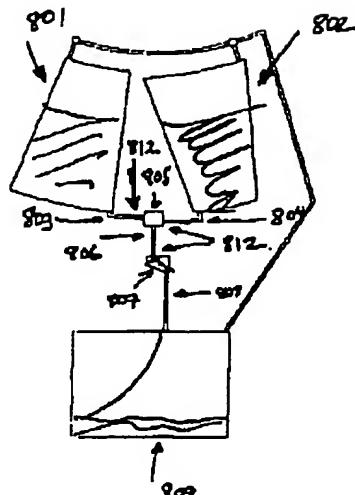
【図74】



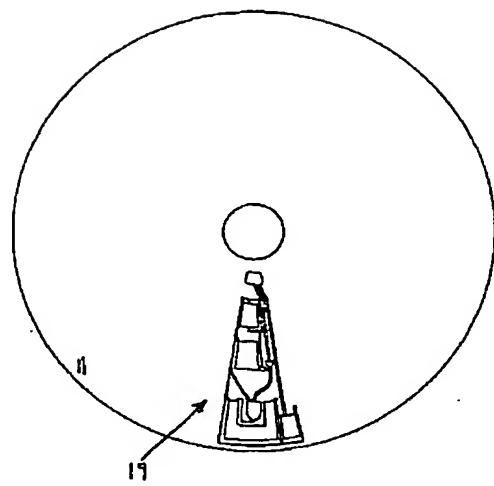
【図72】



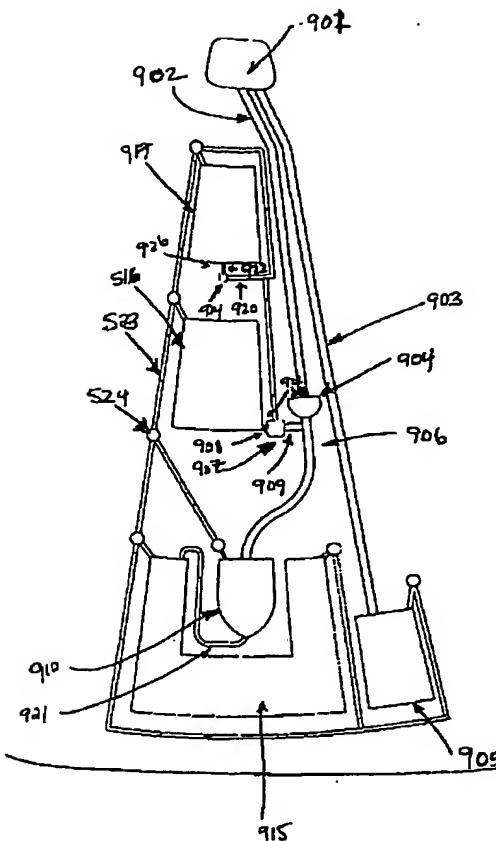
【図73】



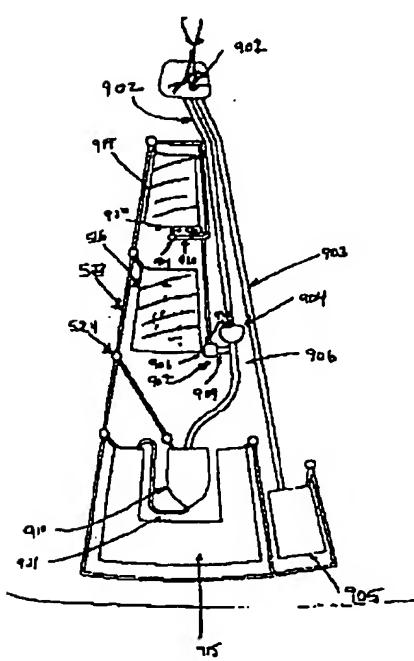
【図75】



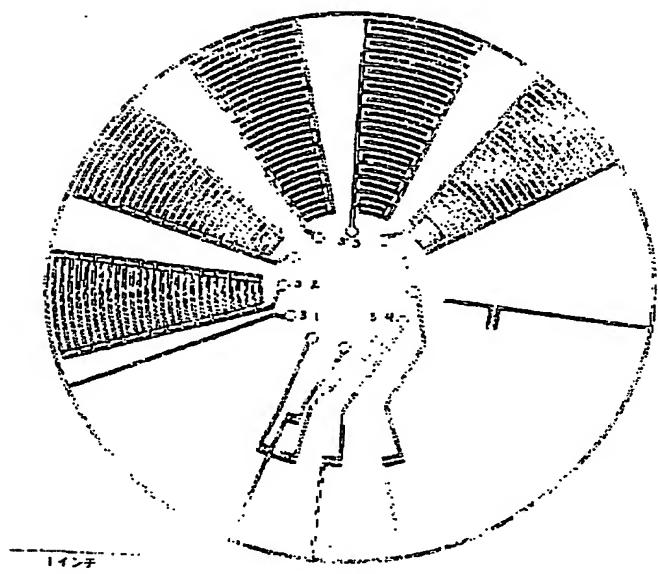
【図76】



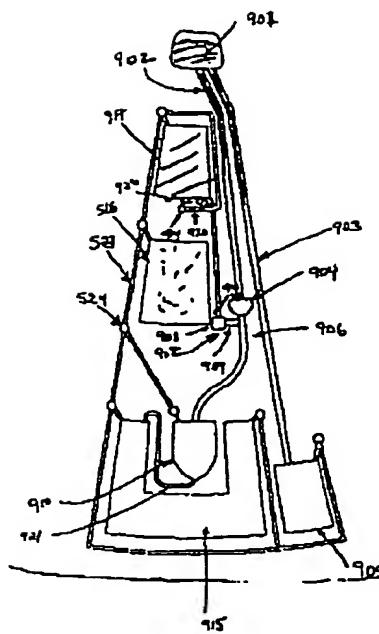
【図77】



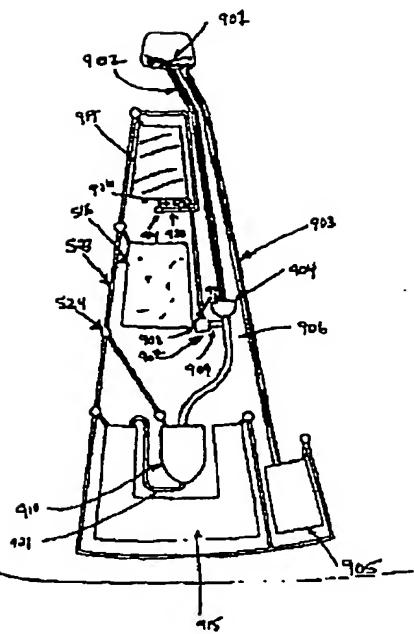
【図92】



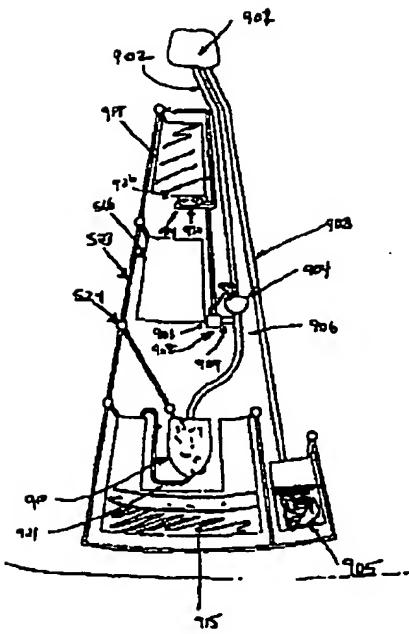
【図78】



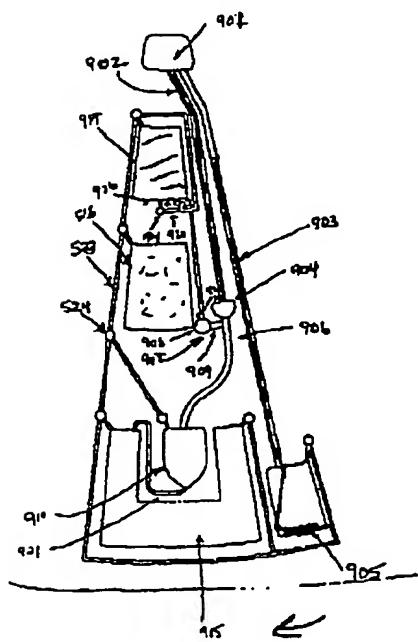
【図79】



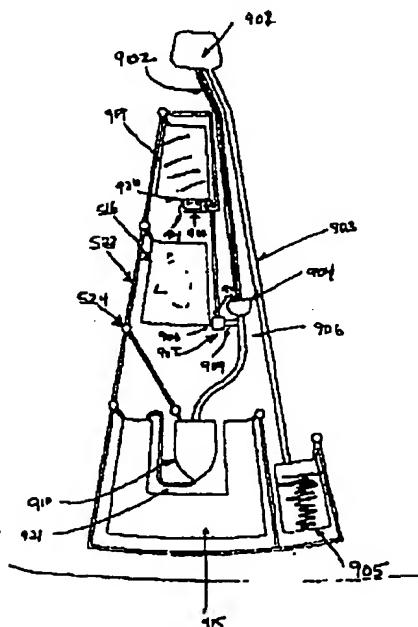
【図86】



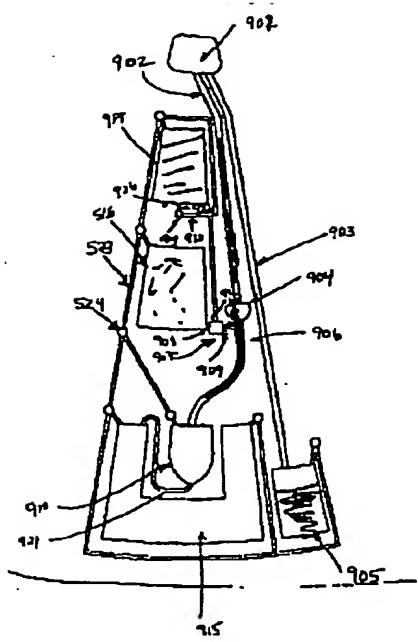
【図80】



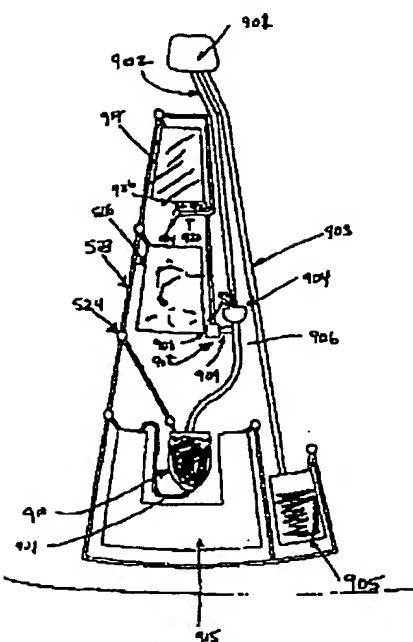
【図81】



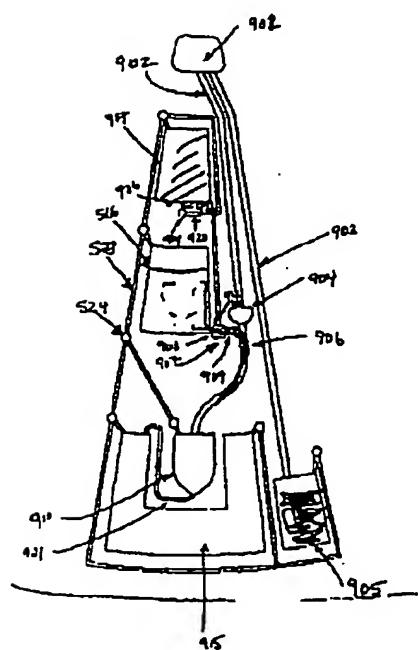
〔図82〕



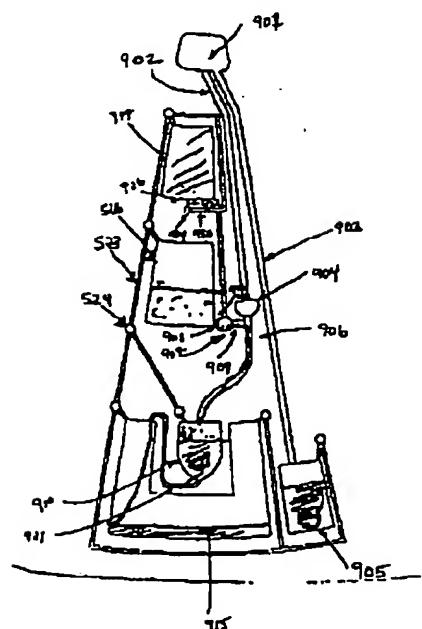
[图 83]



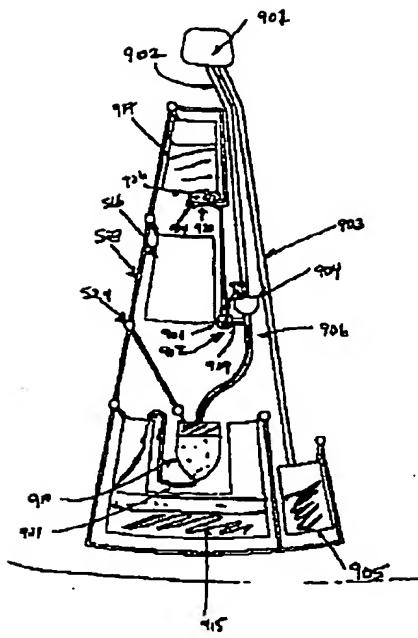
【図84】



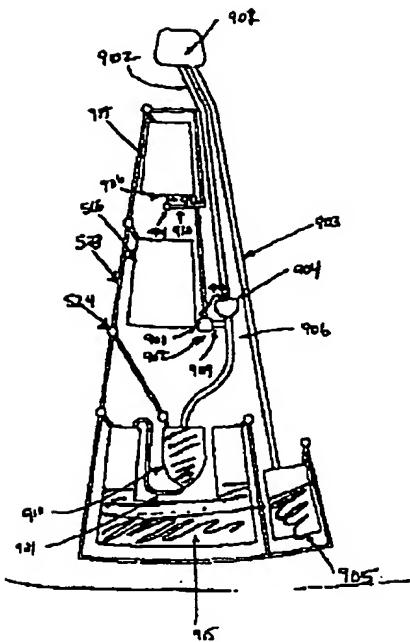
〔図85〕



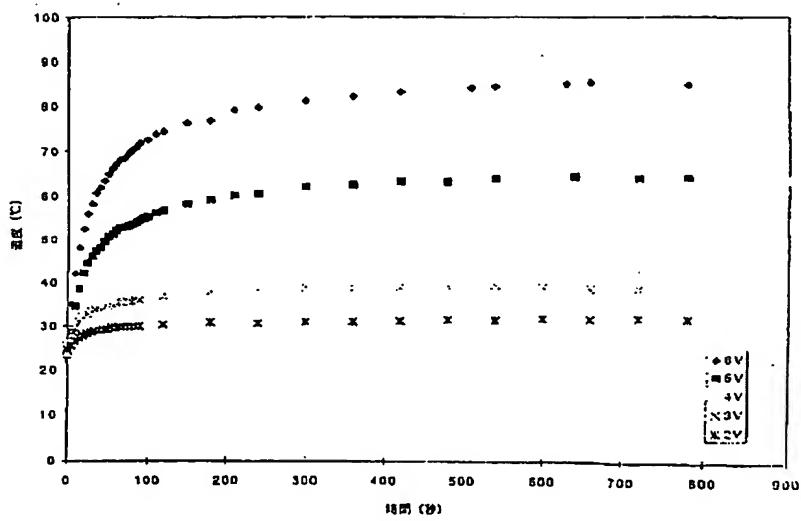
【図87】



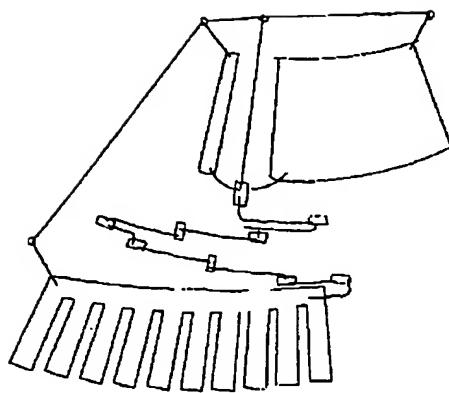
【図88】



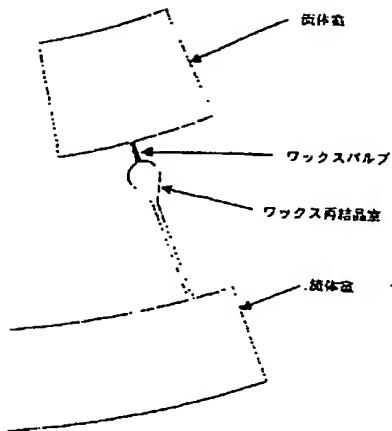
【図93】



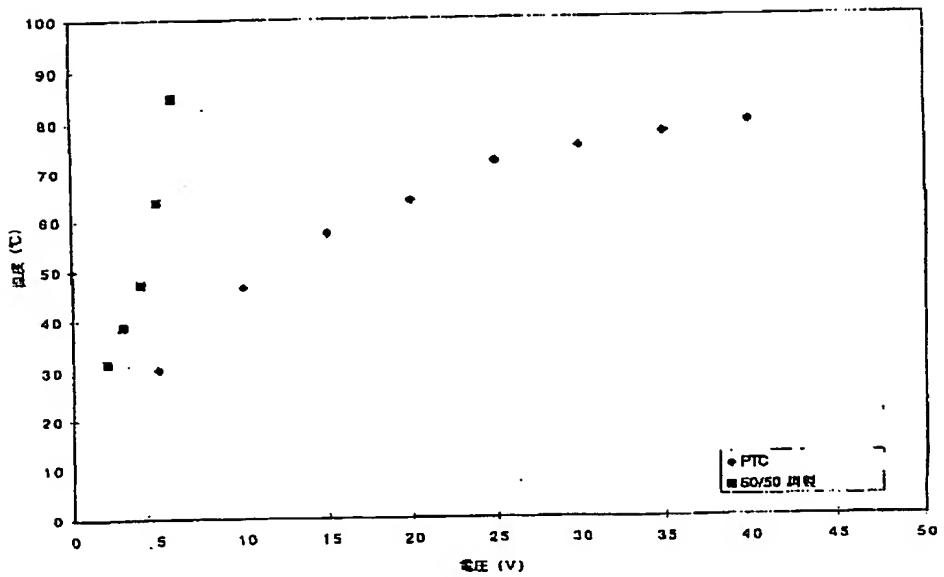
【図89】



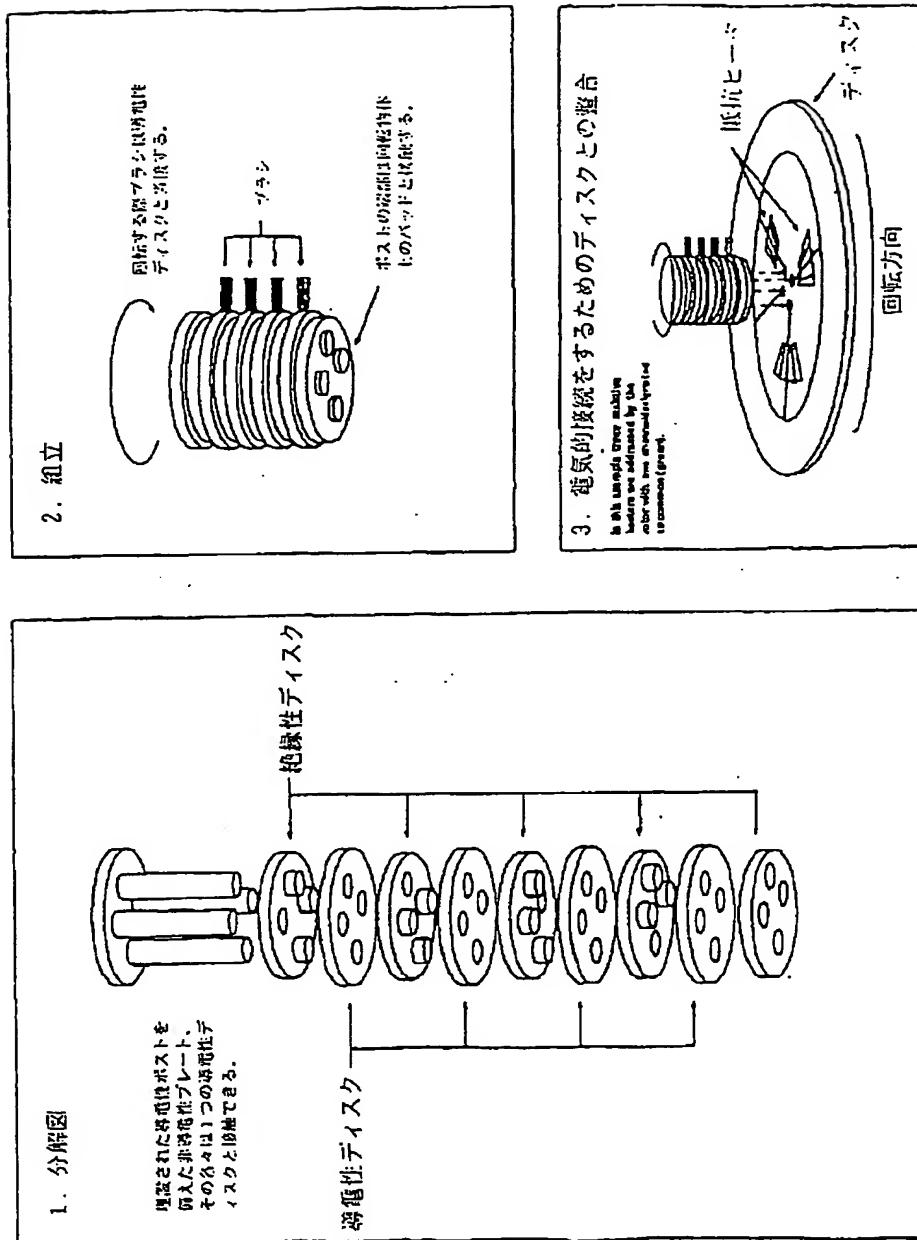
【図96】



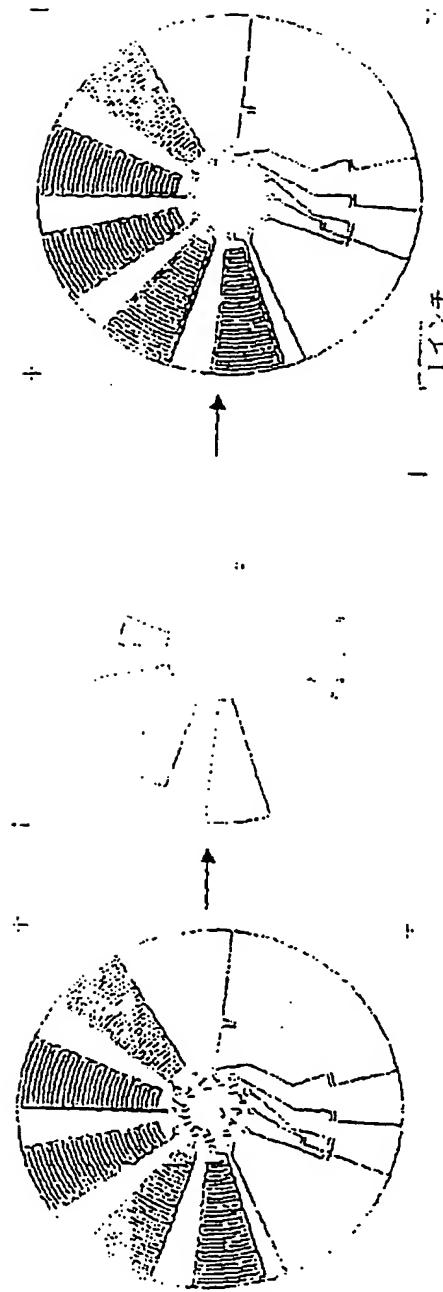
【図94】



【图90】



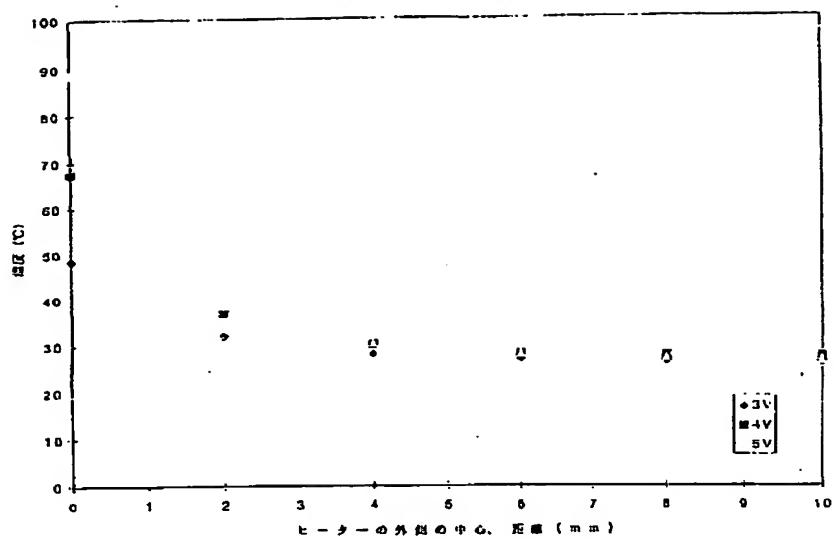
【図91】



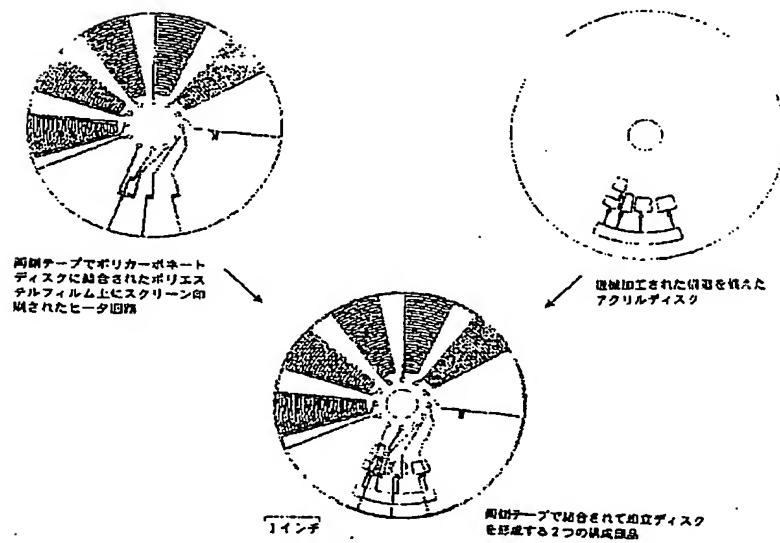
導電性顔料インクを熱安定化ポリエスチル  
フィルムにスクリーン印刷してリードを  
形成する。スクリーンされた部品は10  
分間120°Cで硬化される。

遮蔽性カーボンインクを銀リード上にス  
クリーン印刷してヒータを形成する。ス  
クリーンされた部品は10分間120°C  
で硬化される。

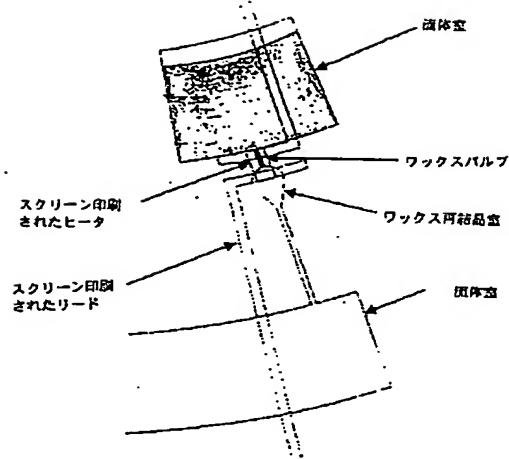
【図95】



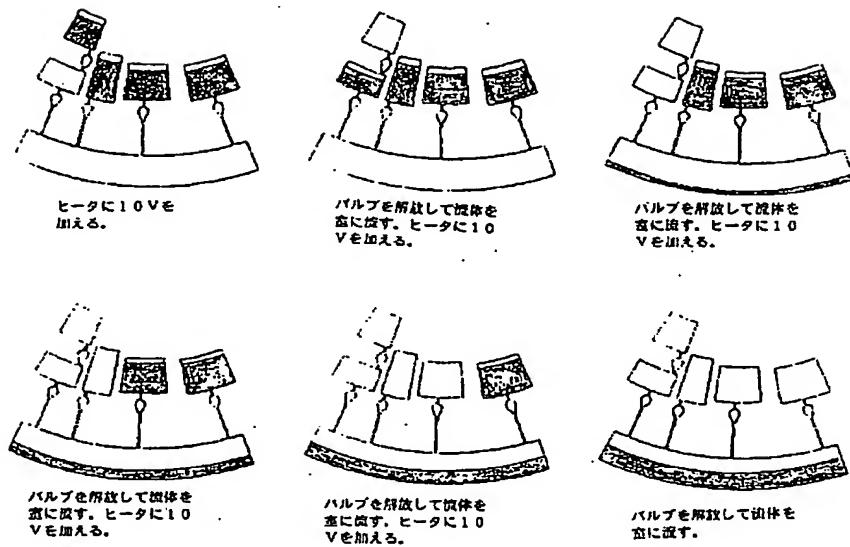
【図97】



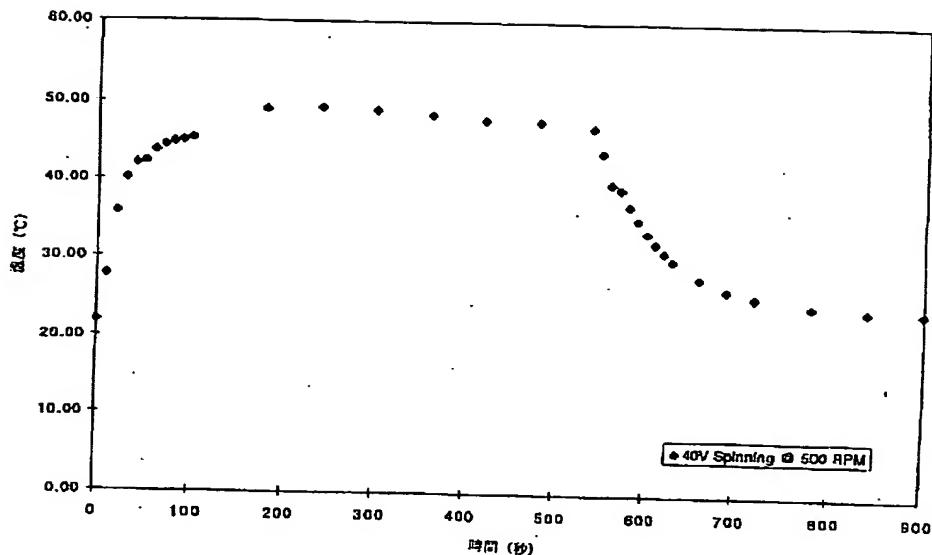
【図98】



【図99】



【図100】



フロントページの続き

- |  |             |                     |                  |
|--|-------------|---------------------|------------------|
| (51) Int. Cl. <sup>7</sup><br>G 01 N 37/00 | 識別記号<br>101 | F I<br>G 01 N 37/00 | テマコード(参考)<br>101 |
|--|-------------|---------------------|------------------|
- 
- (72)発明者 スティーヴン ジー. キーファーヒギンズ  
アメリカ合衆国 02124 マサチューセッツ州 ドーチェスター ポーモント ストリート 30
- (72)発明者 ブルース エル. カルヴァロ  
アメリカ合衆国 02172 マサチューセッツ州 ウォータータウン メリル ロード 59
- (72)発明者 ジーン エイ. ディヴィス  
アメリカ合衆国 02173 マサチューセッツ州 レキシントン エルドレッド ストリート 51
- (72)発明者 ジョン ピー. ウィリス  
アメリカ合衆国 01464 マサチューセッツ州 シャーリー センター ホイットニー ロード 24
- (72)発明者 テッド ミニオール  
アメリカ合衆国 02155 マサチューセッツ州 ベッドフォード コット ヒル ロード11
- (72)発明者 ローラ エル. チャップマン  
アメリカ合衆国 02145 マサチューセッツ州 ソマーヴィル マーシャル ストリート 87
- (72)発明者 ミカイラ コブ  
アメリカ合衆国 02134 マサチューセッツ州 オールストン アッシュフォード ストリート 14
- (72)発明者 サラ ディー. エルツエン  
アメリカ合衆国 02144 マサチューセッツ州 ソマーヴィル ハンコック ストリート 46
- (72)発明者 シャリ オマート  
アメリカ合衆国 02155 マサチューセッツ州 メドフォード メイン ストリート 175
- (72)発明者 アレック. ミアン  
アメリカ合衆国 03139 マサチューセッツ州 ケインブリッジ マガジン ストリート 137

F ターム(参考) 2G045 BB10 CA25 CA26 CB03 CB07  
CB11 CB12 CB14 FA05 FA09  
FA11 FB01 FB03 FB05 FB07  
HA09 JA01 JA07 JA09  
2G058 AA09 BA06 BB02 BB09 BB10  
BB19 BB24 BB27 CC03 CC08  
CD04 CF02 CF22 EA02 EA04  
EA11 EA16 EB01 FA03 FB01  
FB12 FB28 GA01 GA11 GB01  
GC05 GE02

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**